



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Zhodnocení nákladové efektivity pro screening věkem
podmíněné makulární degenerace**

**Evaluation of cost-effectiveness for age-related macular
degeneration screening**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémové integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Gajdoš

Konzultant: MUDr. Eva Musilová

Bc. Anna Havelková

Kladno 2020



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Havelková** Jméno: **Anna** Osobní číslo: **434100**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Zhodnocení nákladové efektivity pro screening věkem podmíněné makulární degenerace

Název diplomové práce anglicky:

Evaluation of cost-effectiveness for age-related macular degeneration screening

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je zhodnocení nákladové efektivity zavedení pravidelného screeningu pacientů s věkem podmíněnou makulární degenerací (VPMD) v České republice. Analyzujte současný stav problematiky zhodnocení pravidelného screeningu VPMD v ČR a ve světě. Na základě analýzy současného stavu vyberte vhodné metody zhodnocení. Z vybrané perspektivy vyhodnoťte náklady a klinické výstupy jednotlivých přístupů. Pomocí vhodné nákladové analýzy zhodnoťte nákladovou efektivitu screeningu VPMD.

Seznam doporučené literatury:

- [1] GOODMAN, Clifford S. , HTA 101: Introduction to the health technology assessment, Virginia USA, 2014
- [2] BRENT, Robert J., Applied Cost-benefit Analysis, ed. Second, Edward Elgar Publishing, 2007, ISBN 978-1847206237

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Ondřej Gajdoš

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **24.02.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**

prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc., dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Zhodnocení nákladové efektivity pro screening věkem podmíněné makulární degenerace“ samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne

.....

Jméno autora vč. titulů + podpis

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu mé práce, Ing. Ondřeji Gajdošovi, za odborné vedení, věcné připomínky a trpělivost během zpracování mé diplomové práce. Dále děkuji za cenné konzultace MUDr. Evě Musilové ohledně léčby Věkem podmíněné degenerace a její oftalmologické praxe, v neposlední řadě děkuji celé své rodině za psychickou podporu nejen při psaní práce ale i v průběhu celého studia.

ABSTRAKT

Zhodnocení nákladové efektivity pro screening věkem podmíněné makulární degenerace:

Věkem podmíněná makulární degenerace je ve vyspělých zemích nejčastější příčinou praktické slepoty u populace starší 50 let. Toto onemocnění každoročně přináší vysoké náklady na léčbu pokročilých forem díky pomalé progresi a nezaregistrovaným subjektivním příznakům. Hlavní cílem práce této práce je provést analýzu nákladové efektivity zavedení screenigového programu populace starší 50 let pro včasný záchyt věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) v České republice. Dílčími cíli jsou analýza současného stavu v oblasti zatížení zrakovým postižením, diagnostiky a léčby VPMD v ČR a screeningu očních chorob v ČR a ve světě. Na základě literární rešerše dále určení klinických přínosů screeningu, kalkulování nákladů spojených se dvěma strategiemi a tyto data použít pro tvorbu modelu a následnou nákladovou analýzu. Pro splnění cílů jsou vybrány vhodné metody, které jsou aplikovány v praktické části. Porovnávána je kohorta pacientů podstupující pravidelný 5letý screening očního pozadí a jako komparátor je zvolena skupina nepodstupující screening. Je sestaven rozhodovací strom a Markovův model, vypočítána nákladová efektivita a provedena analýza citlivosti. Nákladová analýza ukazuje příznivé jak klinické, tak ekonomické přínosy screeningové strategie. Analýza citlivosti zkoumá dopady variability proměnných u strategie screeningu na výsledky CUA. Na závěr diplomové práce jsou shrnutá zjištění, výsledky analýzy i limity modelu diskutovány a jsou navržnuta doporučení v oblasti časně diagnostiky očních onemocnění způsobujících slepotu.

Klíčová slova

Věkem podmíněná makulární degenerace, screening, modelová studie, analýza nákladů a užitku

ABSTRACT

Evaluation of cost-effectiveness for age-related macular degeneration screening:

Age-related macular degeneration is the most common cause of blindness in the population over the age of 50 in developed countries. This disease brings high costs for the treatment of advanced forms every year due to slow progression and unregistered subjective symptoms. The aim of this thesis is to analyze the cost-effectiveness of the screening program for people older than 50 years for the early detection of age-related macular degeneration (AMD) in the Czech Republic. The partial goals are the analysis of the current state in the field of visual impairment, diagnosis and treatment of AMD in the Czech Republic and screening for eye diseases in the Czech Republic and in the world. Based on the literature research, further determine the clinical benefits of screening, calculate the costs associated with the two strategies and use this data for model creation and subsequent cost analysis. To meet the goals, suitable methods are selected, which are applied in the practical part. A cohort of patients undergoing regular 5-year ocular background screening is compared and a group not undergoing screening is selected as a comparator. A decision tree and Markov model are compiled, cost-effectiveness is calculated, and sensitivity analysis is performed. The cost analysis shows the favorable both clinical and economic benefits of the screening strategy. Sensitivity analysis examines the effects of variability in screening strategy on CUA results. At the end of the diploma thesis, the findings, analysis results and limits of the model are discussed and recommendations in the field of early diagnosis of eye diseases causing blindness are proposed.

Keywords

Age-related macular degeneration, screening, model study, cost-utility analysis

Obsah

Seznam symbolů a zkratek.....	9
Seznam obrázků.....	11
Seznam tabulek.....	13
1 Úvod.....	15
2 Přehled současného stavu.....	16
2.1 Zrakové vady a slepota.....	16
2.2 Zrakem podmíněná kvalita života.....	19
2.2.1 Hodnoty užitku spojené se zrakem.....	20
2.2.2 Parametr QALY.....	21
2.3 Věkem podmíněná makulární degenerace.....	22
2.3.1 Anatomie a histopatologie.....	22
2.3.2 Klasifikace a formy.....	24
2.3.3 Diagnostika VPM.....	25
2.3.4 Léčba suché a vlhké formy.....	28
2.3.5 Prevalence a incidence VPMD.....	30
2.3.6 Kvalita života s VPMD.....	31
2.3.7 Náklady spojené s VPMD.....	33
2.4 Screening VPMD.....	37
2.4.1 Screening ve světě.....	38
3 Cíle práce.....	42
4 Metody.....	43
4.1 Kritéria farmakoeconomického hodnocení.....	43
4.2 Průběh modelování.....	46
4.3 Analytické modelovací metody.....	46
4.3.1 Rozhodovací stromy.....	47
4.3.2 Markovovy modely.....	48
4.3.3 TreeAge Pro.....	52
4.4 Metody sběru dat.....	53
4.5 Metody kalkulace nákladů.....	53
4.6 Metody hodnocení.....	54

4.6.1	Cost-utility analýza.....	54
4.6.2	Senzitivní analýza.....	56
5	Výsledky.....	57
5.1	Postup modelování	57
5.1.1	Konstrukce rozhodovacího stromu.....	57
5.1.2	Parametry vstupující do modelu.....	59
5.2	Modelová struktura Markovových modelů	65
5.3	Výstupy modelu	66
5.3.1	Výsledný rozhodovací strom.....	66
5.3.2	Výsledný Markovův model	70
5.3.1	Analýza nákladů a užitku	74
5.3.2	Analýza scénářů.....	75
5.3.3	Senzitivní analýza.....	77
6	Diskuse.....	79
6.1	Diskuze problematiky	79
6.2	Validace modelu a jeho limity	80
6.3	Diskuze výsledků analýzy	83
6.4	Diskuze senzitivní analýzy	84
7	Závěr	85
	Seznam použité literatury	86
	Seznam příloh.....	96
	Přílohy A.....	97

Seznam symbolů a zkratek

Zkratka	Význam
AMD	Age related macular degeneration
CEA	Cost effectiveness analysis; analýza nákladové efektivity
CNV	Choroidal neovascularization; choroideální vaskularizace
CUA	Cost utility analysis; nákladová analýza užítku
ČR	Česká republika
DES	Discrete event simulation; diskrétní simulace
EQ-5D	EuroQol questionnaire with 5 dimensions
EU	European union; Evropská unie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EUR	Euro, měna
FAG	Fluorescein angiography; fluorescenční angiografie
GBP	Britská libra, měna
HDP	Hrubý domácí produkt
HTA	Health technology Assessment; hodnocení zdravotnických technologií
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio; poměr inkrementální přínosů a nákladů
ICUR	Incremental cost-utility ratio
NEI-VGQ-25	The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
NVQ-10	The Night Vision Questionnaire
OCT	Optical coherence tomography; optická koherenční tomografie
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
PDT	Photodynamic therapy; fotodynamická terapie
PPP	Per person per country; na osobu a zemi
PROM	Patient-reported outcome measures; výsledky hlášené pacientem
PSA	Probabilistic sensitivity analysis; pravděpodobnostní analýza citlivosti
QALY	Quality-adjusted life year; rok života v plném zdraví
QoL	Quality of life; kvalita života
RPE	Retinální pigmentový epitel

SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TTO	Time trade-off
TTT	Transpupilární termoterapie
UK	United Kingdom
USA	United States of America; Spojené státy americké
USD	Americký dolar, měna
UV	Ultraviolet; ultrafialové
VA	Visual acuity; zraková ostrost
VB	Velká Británie
VEGF	Vascular endothelial growth factor; vaskulární růstový faktor
VF-14	The Visual Function Index questionnaire
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
VFO	Všeobecná fakultní nemocnice Ostrava
VPMD	Věkem podmíněná makulární degenerace
WHO	World Health Organisation
WTP	Willingness -to-pay; ochota platit
ZP	Zdravotní pojišťovna

Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Zastoupení populace ve věku 65+ ve státech Evropy [2]	16
Obrázek 2.3: Procentuální zastoupení hlavních příčiny slepoty v Evropě [7].....	18
Obrázek 2.4: Zrakem podmíněná kvalita života závislá na zrakové ostrosti [22]	20
Obrázek 2.5 Srovnání kvality života v průběhu života dvou intervencí [23]	22
Obrázek 2.6: Sítnice a žlutá skvrna [25].....	23
Obrázek 2.7: Stádia VPMD [28].....	24
Obrázek 2.8: Neovaskularizace a prosakování krve do oblasti Bruchovy membrány a oddělování sítnice [25].....	25
Obrázek 2.9: Amslerova mřížka, vpravo subjektivně viděno pacientem s VPMD [24].	26
Obrázek 2.14: Vidění s progredujícími stupni VPMD [33].....	31
Obrázek 2.18: Grafické vyjádření podílu jednotlivých složek nepřímých nákladů spojených s onemocněním sítnice [7].....	35
Obrázek 2.19: Klinická efektivita screeningu VPMD na redukci slepoty v Japonsku [49]	40
Obrázek 4.1: Schéma postupu modelování [53]	46
Obrázek 4.2: Příklad uzlů a větví rozhodovacího stromu [54]	47
Obrázek 4.3: Postup výběru vhodného typu modelu [55]	49
Obrázek 4.5: Příklad Markovových stavů a cyklů s pravděpodobnostmi přechodu [54]	51
Obrázek 4.6: Příklad kohorty modelování [54]	51
Obrázek 4.7: Graf interpretace ICERu s uvážením WTP [54]	55
Obrázek 4.8: Tornádo graf jednocestné senzitivní analýzy [49]	56
Obrázek 5.1: Schéma procesu modelování [56]	57
Obrázek 5.2: Markovův model základních uvažovaných stádií VPMD na 1 oku bez léčby	65
Obrázek 5.3: Část modelové větve bez screeningu pro prodromální stav na obou očích (nahore) a střední stadium 1 oka a prodromální 2 (dole).....	68
Obrázek 5.4: Část modelové větve se screeningem pro prodromální stav na obou očích (nahore) a střední stadium 1 oka a prodromální 2 (dole).....	69
Obrázek 5.5: Markovův model vytvořený softwarem TreeAge Pro	71

Obrázek 5.6: Graf procentuálního zastoupení populace jednotlivých stavů v průběhu 40 cyklů bez screeningu	72
Obrázek 5.7: Graf procentuálního zastoupení populace jednotlivých stavu v průběhu 40 cyklů se screeningem	73
Obrázek 5.8: Graf křivky přežití zraku nescreeované skupiny	73
Obrázek 5.9: Graf křivky přežití zraku u screenované skupiny	74
Obrázek 5.10: Výsledné porovnání efektivity obou strategií	75
Obrázek 5.11: Graf CUA pro 2letý screening	76
Obrázek 5.12: Graf CUA pro 3letý screening	77
Obrázek 5.14: Tornádový graf senzitivní analýzy pro variantu screeningu	78

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Klasifikace zrakových vad dle SONS a WHO [5]	17
Tabulka 2.2: Popisná statistika postižené populace s VPMD dle stádia nemoci [33]	30
Tabulka 2.3: Popisná statistika VPMD v České republice a jiných státech EU u osob nad 50 let [33].....	31
Tabulka 2.4: Výsledná skóre úzkosti a deprese z dotazníků kvality života s VPMD [43]	32
Tabulka 2.5: Porovnání výsledných skór funkčních schopností u skupiny s VPMD a bez [42].....	32
Tabulka 2.6: Hodnoty utility pacientů s VPMD rozdělené dle zrakové ostrosti [13]	33
Tabulka 2.7: Odhady nákladů na VPMD v České republice a jiných zemí EU [33]	34
Tabulka 2.8: Porovnání cen jednotlivých terapií s ohledem na hrazení cen ZP [44]	37
Tabulka 2.9: Přehled zahraničních studií zkoumajících screening VPMD [48, 49,50, 51]	41
Tabulka 4.1: Přehled struktury farmakoekonomické analýzy screeningu VPMD	44
Tabulka 4.2: Hypotetický příklad určení přechodových pravděpodobností [54]	50
Tabulka 4.3: Přehled výhod a nevýhod Markovových modelů	52
Tabulka 5.1: Popis projevů a indikace léčebných prostředků jednotlivých stavů	58
Tabulka 5.2: Hodnoty utilit přiřazené jednotlivým stavům VPMD dle Browna [13]	59
Tabulka 5.3: Přehled oftalmologických výkonů diagnostiky a léčby VPMD hrazených ze zdravotního pojištění [62]	61
Tabulka 5.4: Přehled nákladů na diagnostiku a léčbu VPMD 1 pacienta bez screeningu	62
Tabulka 5.5: Přehled nákladů na diagnostiku a léčbu VPMD 1 pacienta se screeningem	63
Tabulka 5.6: Přehled nákladů plynoucích pacientovi z diagnostiky a léčby VPMD.....	64
Tabulka 5.7: Výsledky analýzy CUA	74
Tabulka 5.8: Analýza CUA při 2letém screeningovém intervalu.....	76
Tabulka 5.9: Analýza CUA při 3letém screeningovém intervalu.....	77
Tabulka 5.10: Variabilita pravděpodobností pro prodromální stádia	78
Tabulka 5.11: Variabilita ceny screeningu	78

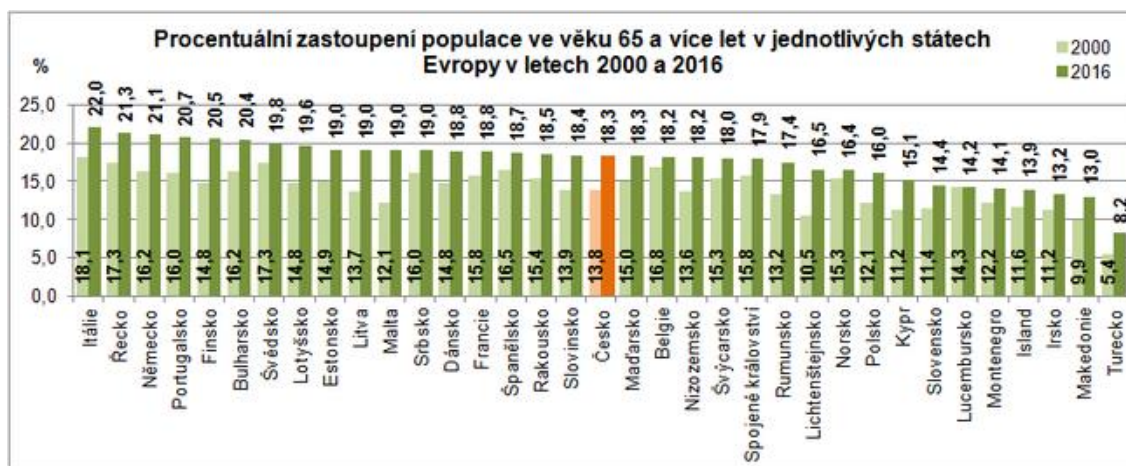
Tabulka 5.12: Variabilita počtu cyklů	78
---	----

1 Úvod

Stárnutí populace je označeno za globální výzvu zdravotních systémů. Starší pacienti jsou zdravotně nákladnější a růst těchto nákladů je v rozporu s dlouhodobými cíli zdravotnictví. Častými chorobami vyskytujícími se ve věkové kategorii 50let a více jsou především obecné civilizační choroby jako vysoký krevní tlak, kardiovaskulární onemocnění, onkologická onemocnění, cukrovka, a stavy charakteristické pro stáří jako je postupné zhoršení zraku, sluchu, inkontinence, Alzheimerova choroba, demence či další. Těmto onemocněním se v budoucích letech budou muset zdravotní systémy věnovat více. Velký důraz je v posledních letech kladen na neustálý monitoring těchto patologických stavů ale především na prevenci či včasný záchyt. Zhoršení zraku či slepota prokazatelně výrazně ovlivňuje kvalitu života starší populace. Příčiny slepoty ve světě jsou nejčastěji šedý a zelený zákal, makulární degenerace, opacifikace čočky či dětská slepota. Zatímco katarakta je i v těch nejpokročilejších stádiích velmi úspěšně operována, patologické změny sítnice v rámci onemocnění makulární degenerace nebo zeleného zákalu jsou daleko hůře diagnostikovány a následně залéčeny. Obě dvě onemocnění mohou mít velmi pomalou či naopak rychlou formu projevu, která postupně zhoršuje zrak a nepodchycení stavu končí slepotou. Iniciativou zdravotních systémů po celém světě je, co nejčasněji diagnostikovat počínající degenerativní změny na sítnici. Věkem podmíněná makulární degenerace se oproti zelenému zákalu ve většině incidencí začíná vyskytovat právě u stárnoucí populace nad 50let, avšak změny zraku probíhají pozvolně a jedinec si jich až do závažného/neléčitelného stavu sítnice nemusí všimnout. Odhalit tyto minimální změny je schopné detailní vyšetření očního pozadí pomocí přístroje optické koherenční tomografie (OCT). Tímto přístrojem nedisponují všechna oftalmologická pracoviště a tudíž jsou pacienti odesíláni do specializovaných center a výkon diagnostiky si hradí sami. To může být jednou z příčin, kdy dobře vidící pacient zanedbá návštěvu u specialisty a jeho zrak se tak pomalu zhoršuje. Screeningové programy jsou v posledních letech zkoumaným řešením prevence a časného záchytu různých chorob. Návrhem, jak ušetřit náklady na léčbu věkem podmíněné makulární degenerace či náklady na zhoršující se zrak a slepotu je studiem modelovaný pravidelný bezplatný screening makulární degenerace u osob starších 50let. Zavedení celoplošného screeningu může být velký zásah do rozpočtu zdravotnictví a vyžaduje tak tvorbu modelu a zhodnocení jak klinické, tak nákladové efektivity.

2 Přehled současného stavu

Stárnutí populace je fenoménem, jehož tempo je mnohem rychlejší než v minulosti. Predikce statistik Světové zdravotnické organizace (World Health Organisation, WHO) udává, že mezi roky 2015 a 2050 se podíl světové populace nad 60 let téměř zdvojnásobí, z 12 % na 22 %. Do roku 2050 se očekává celosvětová populace ve věku 60 let a starší až 2 miliardy (v roce 2015 to bylo 900 milionů). Tento jev je ovlivněn různými faktory jako například demografická revoluce či pokles porodnosti, nové terapeutické metody a další. Ještě v roce 2004 uvedlo Ministerstvo práce a sociálních věcí České republiky, že proces stárnutí české populace je jedním z nejrychlejších v zemích OECD (Organization for Economic Cooperation and Development). České statistiky v roce 2016 zaznamenaly nárůst počtu osob ve věku 65 let a starší o 4,5 % od roku 2000 viz Obrázek 2.1. Zatímco tento posun v rozložení populace směrem ke staršímu obyvatelstvu začal v zemích s vysokými příjmy (například v Japonsku je již 30 % obyvatel starších 60 let), nyní se jedná i o země s nízkými a středními příjmy, které zaznamenávají největší změnu. Podle WHO patří mezi běžné změny ve stáří ztráta sluchu, zrakové změny, bolest zad a krku, osteoartróza, chronická obstrukční plicní nemoc, diabetes, deprese a demence. Z obecně zhoršujícího se zdravotního stavu stárnoucích jedinců (samozřejmě existují i zdraví senioři) můžeme vyvodit fakt, že jedním z významných dopadů stárnutí populace bude globální zvyšování poptávky a požadavků na kvalitní zdravotní péči [1,2,3].



Obrázek 2.1: Zastoupení populace ve věku 65+ ve státech Evropy [2]

2.1 Zrakové vady a slepota

Jedním z charakteristických projevů provázející stárnutí organismu jedince jsou změny na oku. Již po 40. roce života začínají v oku probíhat fyziologické změny očních struktur. Prvotními projevy je např. tuhnutí oční čočky způsobující refrakční stav *presbyopii* či zakalení (opacifikace) čočky, nazývané *katarakta*. Dále pak jsou to změny způsobené či doprovázející určité onemocnění např. *syndrom suchého oka*, *glaukom*, *věkem podmíněná makulární degenerace*, *diabetická retinopatie* a další, zhoršující vidění

člověka. Zhoršení/poškození či postupná ztráta zraku může být jak v určitých případech reverzibilní, tak ireverzibilní. WHO závažnost postižení zraku klasifikovalo a kategorizovalo dle zrakové ostrosti jedince. Vyšetřením zrakové ostrosti se zabývá oftalmolog či optometrista/ortoptista a probíhá na základě vyšetření subjektivní refrakce. Klasifikace dle zrakové ostrosti osob s počínajícím těžkým zrakovým postižením až progresivní ztrátou zraku se udává ve Snellenově zlomku viz Tabulka 2.1. Nicméně dle Asociace nevidomých a slabozrakých v ČR (SONS) by se komplexně objektivní diagnostika osob se zrakovými vadami měla ohlížet i na jiné vlastnosti zraku jako jsou kontrastní citlivost, schopnost rozlišovat barvy, vnímání hloubky, schopnost lokalizovat či fixovat předměty [4,5].

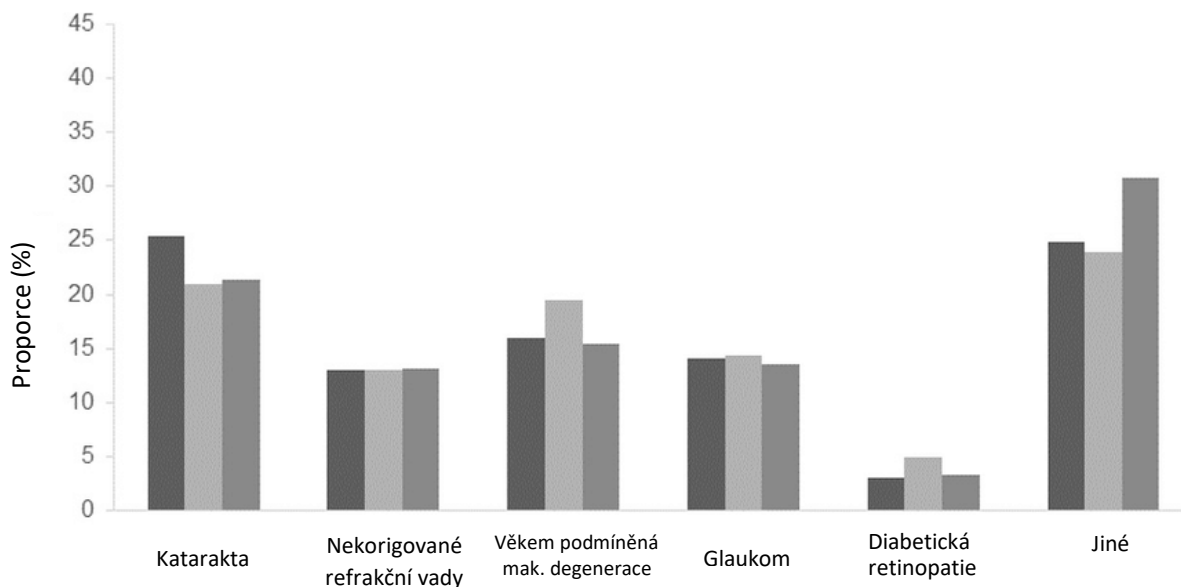
Tabulka 2.1: Klasifikace zrakových vad dle SONS a WHO [5]

Kategorie zrakové vady	Uváděný rozdíl zrakové ostrosti	
	horší než	stejně nebo lepší než
Mírná nebo žádná zraková vada 0		6/18
		20/70
		0.3
Střední těžká zraková vada 1	6/18	6/60
	20/70	20/200
	0.3	0.01
Těžká zraková vada 2	6/60	3/60
	20/200	20/400
	0.01	0.05
Slepota 3	3/60	1/60*
	20/400	20/21200
	0.05	0.02
Slepota 4	1/60*	Vnímání světla
	20/21200	
	0.02	
Slepota 5	Žádné vnímání světla	
9	Nezjištěna nebo nespécifikována	

* Nebo počítání prstů na vzdálenost 1 metru

Z nejnovější meta-analýzy WHO z roku 2019 sledující zrakové postižení a slepotu vyplývá, že se na celém světě pohybuje přibližně 253 milionů osob s vážným zrakovým postižením a slepotou. Přičemž alespoň polovině těchto zrakových postižení se mohlo předejít nebo je ještě třeba řešit. Většina lidí se zrakovým postižením je starší 50 let. Hlavními globálními příčinami slepoty a zrakového postižení jsou nekorigované refrakční vady (52 %), katarakta neboli šedý zákal (25 %) a věkem podmíněná makulární degenerace (4,3 %), glaukom, diabetická retinopatie a trachom. U celosvětové populace starší 50let, trpící slepotou (36 milionů) jsou příčinami katarakta (35 %), nekorigované refrakční vady (20 %), glaukom (8,5 %) a věkem podmíněná makulární degenerace (6 %). Vysoký výskyt nekorigovaných refrakčních vad a katarakt je ovlivněn zeměmi s nízkým příjmem, tedy Afrikou a jižní a jihovýchodní Asií. V Evropě je po operativně

odstranitelné kataraktě dominující příčinou zhoršeného zrakového stavu a slepoty právě věkem podmíněná makulární degenerace (20 %) viz graf na Obrázku 2.3 [4,6,7].



Země Centrální Evropy: Česká republika, Maďarsko, Polsko, Slovensko a Slovinsko;

Země Východní Evropy: Bosna a Hercegovina, Bulharsko, Litva a Rumunsko

Obrázek 2.2: Procentuální zastoupení hlavních příčiny slepoty v Evropě [7]

Tato statistická data nám poskytují podklad pro globální politiku veřejného zdraví a lepší řešení zdravotních výzev společnosti, např. mohou pomoci lepší alokaci prostředků či zefektivní plánování zdravotních služeb a jsou důležité pro stanovení priorit vědeckého pokroku a výzkumu. Zlepšování kvality zraku je dlouhodobou misí zdravotních systémů po celém světě. Pro podporu zdraví zraku, prevenci, léčbu a rehabilitaci jsou k dispozici již účinné intervence, které řeší celou škálu potřeb souvisejících s očními stavy a zhoršením zraku v průběhu celého života. Nekorigovaná refrakční vada tak může být jednoduše vykompenzována brýlemi, výměna nitrooční čočky pak zlepší zrak při kataraktě, tvoření nových cév na sítnici může být zastaveno fotokoagulací pomocí laserového zákroku atd. [4].

Podmínky související se zvyšujícím se věkem výrazně přispívají k rostoucím ekonomickým nákladům a zátěži ztráty zraku a slepoty v EU i ve světě. Podstatnému podílu z toho však stále lze zabránit. Odhaduje se, že alespoň polovině zrakových postižení na celém světě, včetně slepoty, lze zabránit použitím nákladově efektivních léčebných metod, které jsou již k dispozici. Členské státy WHO se tedy zavázaly snížit prevalenci těžkého zrakového postižení do roku 2020 o 25 % ve srovnání se základní hodnotou stanovenou WHO v roce 2010 (VISION 2020) [8, 9].

2.2 Zrakem podmíněná kvalita života

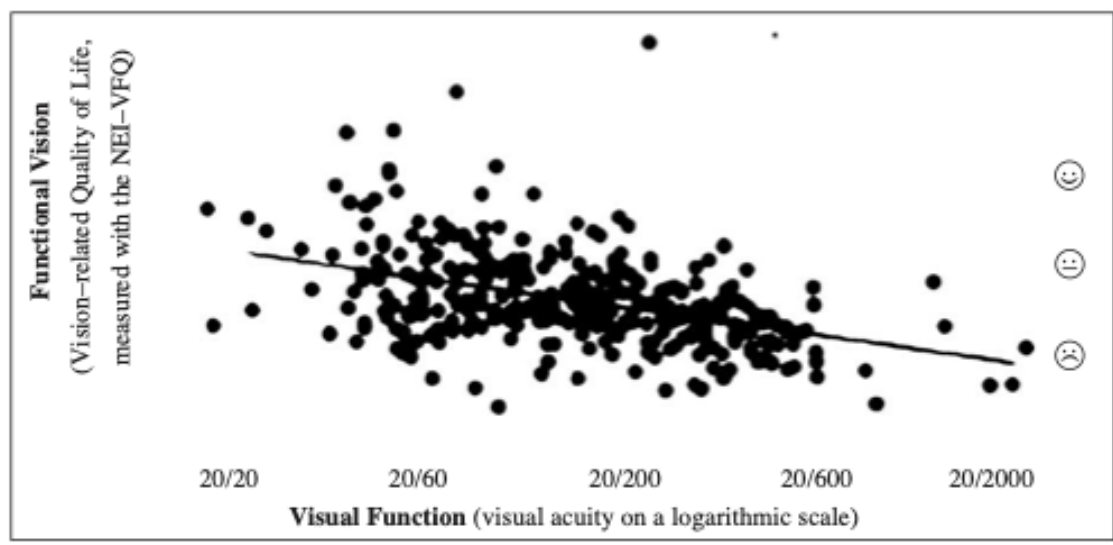
Zrak jako nejvíce využívaný lidský smysl pro vnímání 80 % okolních informací nepopíratelně výrazně ovlivňuje život a jeho pomyslnou kvalitu. Poškození zraku ztěžuje provádění základních činností péče o sebe, jako je například příprava jídla, oblékání a pomocných činností každodenního života jako je nakupování, finanční řízení, správa léků či řízení motorových vozidel. Ztráta zraku ovlivňuje schopnost pacientů pracovat nebo se starat o sebe (nebo jiné) a ovlivňuje i četné neformální činnosti: např. schopnost čtení, socializaci a koníčky. Většina studií zjistila, že ztráta zraku má větší dopad na závislost na pomocných činnostech každodenního života než na základních činnostech každodenního života. Vzhledem k výzvám, které postižení zraku vyžaduje pro nezávislý život, mohou starší dospělí s poruchou zraku pravděpodobně vyžadovat nákladnou dlouhodobou péči [10, 11].

Zrakem, jakožto kvalitou života ovlivňujícím faktorem, se ve svých studiích zabývalo několik skupin vědců po celém světě. Pomocí dotazníků zkoumali kvalitu života podmíněnou právě zrakem (VRQoL, Vision-related Quality of Life) u široké škály osob. Vyvinuty pro tyto účely byly speciální dotazníky, ale kvalita mohla být zkoumána i přes klasické dotazníky pro obecnou kvalitu života (EQ-5D). National Eye Institute 25item Visual Questionnaire, neboli NEI-VFQ-25 je samoobslužný dotazník o 25 bodech + 12 dílčích měřítek hodnotí následující: celkový zdravotní stav, celkové vidění, oční bolest, blízké aktivity, vzdálené aktivity, sociální fungování, duševní zdraví, potíže s rolí, závislost, řízení, barevné vidění a periferní vidění. Dále stanovovali zrakovou ostrost obou očí a zahrnuli i ostatní chronické stavy zkoumaných subjektů. Jako další mohou být použity dotazníky VF-14 či NVQ-10. Výsledky těchto dotazníků ukazují, že kvalita života je významně ovlivněna změnami zrakových funkcí. Potvrdili předpoklad, že kvalita života podmíněná zrakem klesá úměrně se zhoršující se zrakovou ostroší. Dále jsou předmětem zkoumání různé chorobné stavy a nové zdravotnické intervence, které mohou mít na VRQoL vliv [11,12, 13, 14, 15, 16,17].

Několik studií shrnutých v meta-analýze Welpa a spol. [10] uvádí souvislosti mezi poškozením zraku a zvýšeným rizikem úmrtnosti způsobené všemi příčinami a zraněními ve srovnání s kontrolami s normálním zrakem. Jednou z možných příčin větší úmrtnosti zrakově postižených lidí může být jejich zvýšené riziko nehod a pádů. Ve studii Christa a spol. (2014) [18] byl vztah mezi horší zrakovou ostroší a úmrtností způsoben postižením instrumentálních činností každodenního života, což naznačuje, že některé úmrtí mohou vyplynout z narušené schopnosti péče o sebe a zvládání nemocí. Vztah mezi poškozením zraku a úmrtností je jistě ovlivněn také jinými zdravotními stavy (např. cukrovkou, obezitou, hypertenzí, autoimunitními poruchami), faktory životního stylu (např. kouření, konzumace alkoholu) a socio-demografickými faktory (např. rasa, věk, socioekonomická situace). Výzkum také ukázal, že poškození zraku je spojeno se zvýšeným rizikem sociální izolace, větší potřebou komunitních služeb s vyšším rizikem

přijetí do pečovatelských domovů. Ztráta zraku zesiluje účinky i jiných chronických stavů a je sama o sobě chronickým stavem. U osob se zrakovým postižením a jiným onemocněním je větší pravděpodobnost, že budou mít potíže s prováděním úkolů a hlášením zhoršeného zdravotního stavu. Ztráta zraku může také komplikovat léčbu jiných chronických nemocí, včetně péče o sebe, přepravy k a od lékaře a řádného podávání léků. Köberlein a spol. potvrdili, že čas strávený s pečovateli se podstatně zvyšuje se snižováním zraku [10, 18, 19].

K popisu závislosti zhoršování kvality života při zhoršení zraku byl zaveden termín zraková funkce k popisu toho, jak oko funguje a termín funkční zrak k popisu toho, jak daná osoba funguje v činnostech souvisejících se zrakem. Zrakové funkce, v tomto případě zraková ostrost a funkční vidění jsou samozřejmě spojeny a povaha vztahu je demonstrována grafem na Obrázku 2.4. Studie provedená Národní radou pro výzkum v USA (National Health Council) [10] dospěla k závěru, že jak se zraková ostrost snižuje, výkon klesá postupně bez náhlých zlomů. Rein a spol. [20] demonstrativně ukázali, že QoL (quality of life) začíná pomalu klesat s nástupem ztráty zraku a poté se s rostoucím mírou defektů zorného pole klesá mnohem rychleji [10,11, 12, 13, 14, 20, 21].



Obrázek 2.3: Zrakem podmíněná kvalita života závislá na zrakové ostrosti [22]

Komplikovaná souhra zdraví očí a dalších lékařských komorbidit je důležitým faktorem vědeckých studií, sledování určitých zdravotních stavů a snižování celkové zátěže způsobené ztrátou zraku na veřejné zdraví, jak je dále rozvedeno v další kapitole [10].

2.2.1 Hodnoty užitku spojené se zrakem

Ve spojení s hodnocením kvality života ovlivněnou různou kvalitou zraku je na lékařskou oblast navíc aplikována tzv. teorie užitku, která zahrnuje použití preferencí k posouzení schopnosti člověka fungovat v činnostech každodenního života. V podstatě

to umožňuje kvantifikaci kvality života spojenou se zdravotním stavem. Tyto hodnoty jsou významně využívány ve farmakoeconomických hodnoceních. Obvykle užitková hodnota nabývá hodnot od 0 do 1, kdy je hodnota 1,0 spojena s dokonalým zdravotním stavem a užitková hodnota 0,0 se smrtí. Posouzení užítku, na rozdíl od některých oftalmických ukazatelů kvality života, umožňuje srovnání užitkových hodnot spojených i s jinými zdravotními stavy a podává tak komplexnější informaci. Kvalitu života spojenou s oboustrannou zrakovou ostrostí 20/200 (těžká zraková vada) tak lze například porovnat s kvalitou života spojenou s těžkou anginou pectoris a dalšími. Použití metody porovnávající pouze zrakové ostrosti není považováno za dostatečné. Zatímco měření zrakové ostrosti lze v oboru oftalmologie porovnat, nebylo možné porovnat hodnotu intervenční terapie, která zlepšuje vidění, s hodnotou lékařského zákroku mimo oblast oftalmologie. Důležité je tedy zahrnout teorii užítku aplikovanou do oblasti medicíny pracující s hodnotami užítku (utility values) tázaných [12, 13, 17, 18].

2.2.2 Parametr QALY

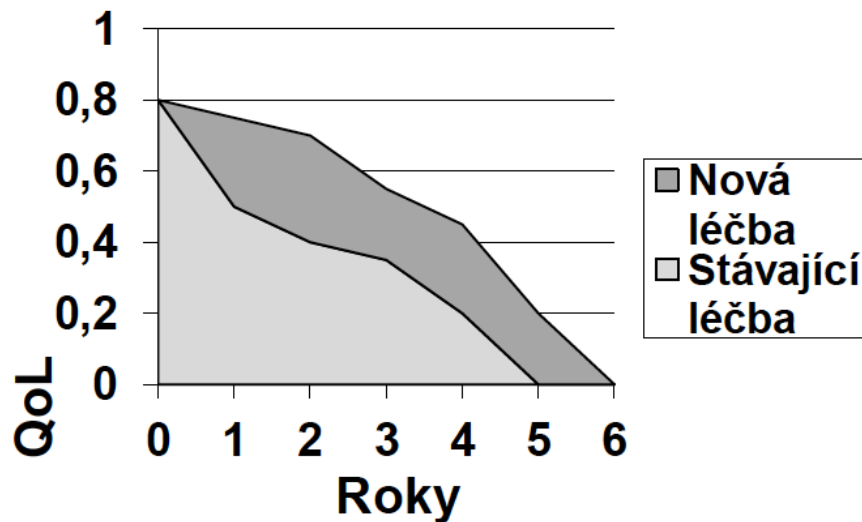
V oblasti HTA (Health Technology Assessment) je známo, že účel jakékoliv zavedené i nové intervenční lékařské terapie je dvojí:

1. Udržovat nebo zlepšovat **kvalitu života**.
2. Zachovat nebo zlepšit **délku života**.

Měření pouze užitkových hodnot stavů se zrakovým postižením se zabývá aspektem kvality života, ale nikoli délkou života nebo časem, v němž změna kvality života projevuje svůj účinek. Z tohoto důvodu bylo zavedeno měřítko, jednotný parametr, který zahrnuje jak kvalitu, tak i kvantitu života. Ukazatel QALY tzv. quality-adjusted life years neboli rok života přizpůsobený jeho kvalitě se používá při ekonomickém hodnocení k posouzení a porovnání přínosu lékařských intervencí, zdravotnických technologií a dalších. Vhodně kombinuje medicínský a ekonomický přístup hodnocení [23].

Jeden QALY odpovídá jednomu roku v dokonalém zdraví. QALY lze použít jako podkladovou informaci pro rozhodnutí ve zdravotnictví, hodnocení zdravotnických programů a stanovení priorit budoucích programů. V případě, kdy jako míru klinického efektu zvolíme QALY, budeme mluvit o hodnocení užítku, který měříme v (přepočtených) letech života v plné kvalitě výše zmíněnými dotazníky. Získané roky života (LYG, Life years gained) upravené podle kvality jsou odvozeny vynásobením změny užitkové hodnoty od zásahu délkou doby, po kterou má tato změna účinek. Lze očekávat, že některá ošetřenílepší jen samotnou délku života, v takovém případě se stávající užitková kapacita vynásobí počtem získaných let, aby se získal počet získaných QALY. Například pacient s vizuální ztrátou v důsledku oboustranné katarakty a zrakové ostrosti 20/100 v lepším oku má teoreticky užitkovou hodnotu 0,67. Pokud je po operaci vidění zlepšeno na 20/25, užitková hodnota selepší na 0,87. Vylepšení užítku je tedy 0,20. Pokud má pacient délku života 20 let a očekává se, že přínos operace šedého zákalu

bude trvat celých 20 let, počet QALY získaných z léčby je $0,20 \times 20$ nebo 4,0. V případě, že by operace neproběhla a užitková hodnota se nezměnila nabyde QALY hodnoty 0. Čím více QALY nám hodnocená intervence přinese, tím preferovanější bude. Výsledné získané QALY lze pozorovat v grafu na obrázku níže jako tmavě zbarvenou plochu [14, 23].



Obrázek 2.4 Srovnání kvality života v průběhu života dvou intervencí [23]

Poškození zraku má potenciál ovlivnit téměř každý aspekt života člověka. Za následek je považováno očividné snížení kvality života, s čímž mohou být v neposlední řadě spojeny i významné přímé a nepřímé výdaje postižených. Studie Reina a spol. [20] sledovala nejen ekonomické aspekty zrakově postiženého (71,7 miliardy USD pro pacienty), ale vyčíslila i celkové přímé a nepřímé náklady na oční poruchy a ztrátu zraku pro plátce (47,4 miliardy USD), pro soukromé pojišťovny (22,1 miliardy USD). Přehled jednotlivých položek přímých a nepřímých nákladů rozdělených dle věkových skupin lze najít v tabulce v Příloze A.1 [10, 20].

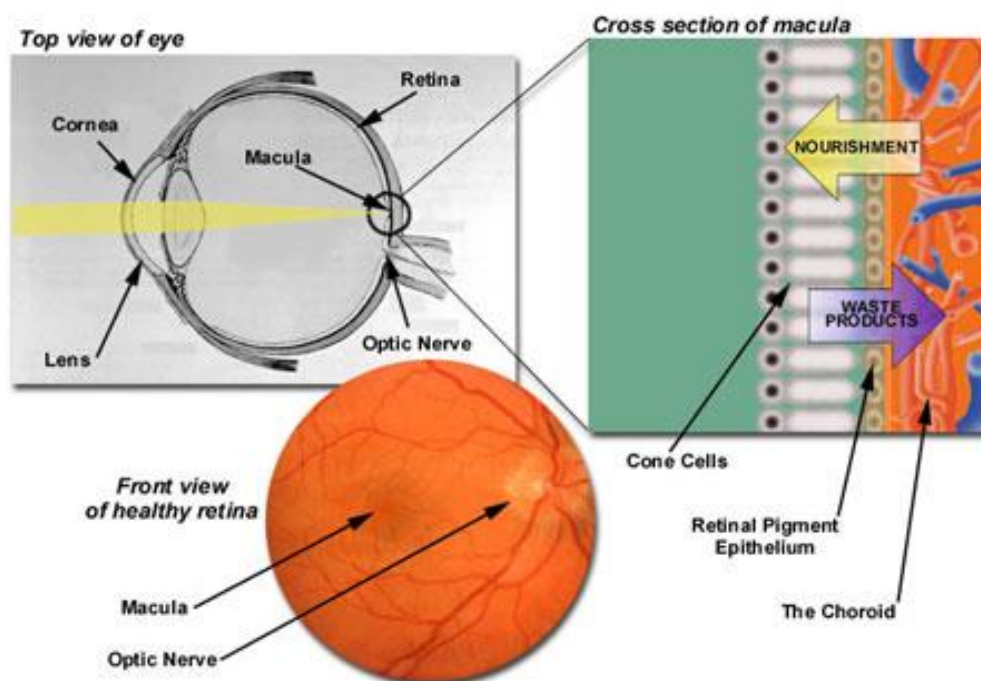
2.3 Věkem podmíněná makulární degenerace

Věkem podmíněná makulární degenerace (dále jen VPMD, nebo AMD-age-related macular degeneration) je multifaktoriální onemocnění, které se objevuje u pacientů starších 50 let a je nejčastější příčinou praktické slepoty v ekonomicky vyspělých zemích. Jak z názvu již vyplývá, hlavním rizikovým faktorem je věk. Dále pak to jsou genetické či rasové vlivy, pohlaví, nemoci kardiovaskulárního systému, diabetes mellitus, kouření, dlouhodobá zátěž oka UV zářením či výživa s nedostatkem antioxidantů [24, 25, 26].

2.3.1 Anatomie a histopatologie

Při makulární degeneraci dochází k poškození oblasti na sítnici tzv. makuly neboli žluté skvrny. Makula je centrální část sítnice (Obrázek 2.6). Obsahuje nej hustší koncentraci fotoreceptorů v sítnici a je zodpovědná za centrální zrakovou ostrost s

vysokým rozlišením, což člověku umožňuje vidět jemné detaily, číst a rozpoznávat tváře. Centrální částí makuly je fovea a má charakter prohlubně, kde z fotoreceptorů významně převažují čípky. Cévní pleteně vyživující makulu podléhají vlivu vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF, vascular endothelial growth factor) a fyziologicky se obnovují. Vnitřní hemoretinální bariéra brání přestupu makromolekul z cév do vmezeřené tkáně sítnice, a naopak. Vytváří tedy gradienty pro molekuly a ionty. VEGF velmi významně ovlivňuje propustnost vnitřní hemoretinální bariéry ve smyslu obrovského zvýšení propustnosti za hypoxických podmínek [24, 27].

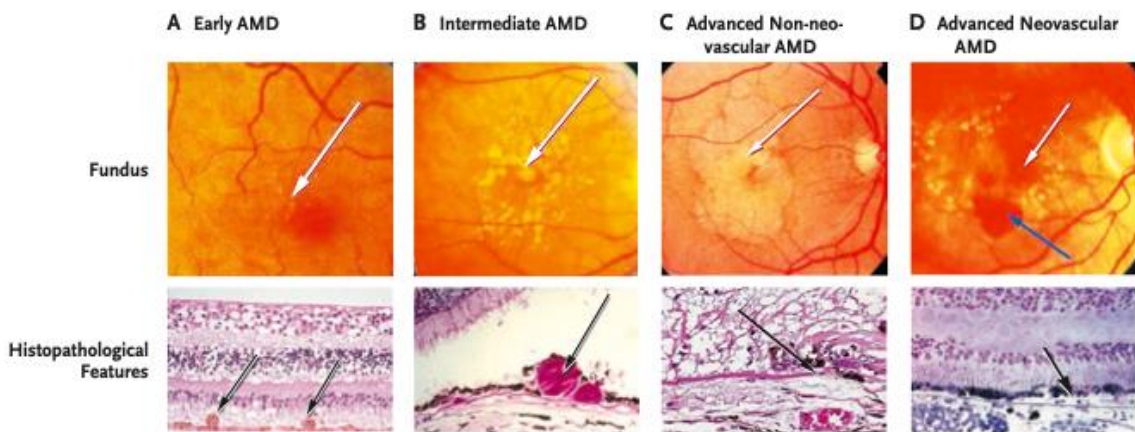


Obrázek 2.5: Sítnice a žlutá skvrna [25]

Buňky retinálního pigmentového epitelu (RPE) produkují přirozený VEGF k udržení dobré propustnosti cévnatky. Další funkcí RPE je podpora metabolismu fotoreceptorů a fagocytóza jejich použitých a odloučených zevních částí a znovuvyužití zrakového pigmentu. S přibývajícím věkem se v buňkách RPE hromadí nezpracovatelné zbytky, a to nejvíce lipofuscin. Tato ložiska se nazývají tzv. *drúzy* a jsou pozorovány během funduskopického vyšetření jako bledé, nažloutlé léze, nacházející se jak v makule, tak i v periferní sítnici. Výše uvedené změny, které jsou výsledkem poruchy metabolismu vysoce citlivých fotoreceptorů sítnice a strukturálních změn zadního pólu oka se subjektivně projevují zhoršováním vidění [24, 27].

2.3.2 Klasifikace a formy

Přestože existuje více klasifikačních systémů pro VPMD, stále častěji se v současnosti používá klasifikace navržená americkou „Studii očních nemocí souvisejících s věkem“ (AREDS, The Age-Related Eye Disease Study) takto: První stádium je označováno jako **časná VPMD (early AMD)** a je charakterizována přítomností několika (<20) středně velkých drúzových nebo retinálních pigmentových abnormalit. Tyto ložiska jsou první prodromální symptomy VPMD. **Střední VPMD (intermediate AMD)** je dalším stádiem navazujícím na časnou VPMD a je charakterizována alespoň jednou velkou drúzou, četnými středně velkými drúzami nebo geografickou atrofií, která se nevztahuje do středu makuly. **Pozdní nebo pokročilá VPMD** může být **nevaskulární (advanced non-neo-vascular AMD)** nebo **neovaskulární (advanced neovascular AMD)**. Jmenovaná stádia VPMD najdeme na Obrázku 2.7 [24, 26, 27, 28].

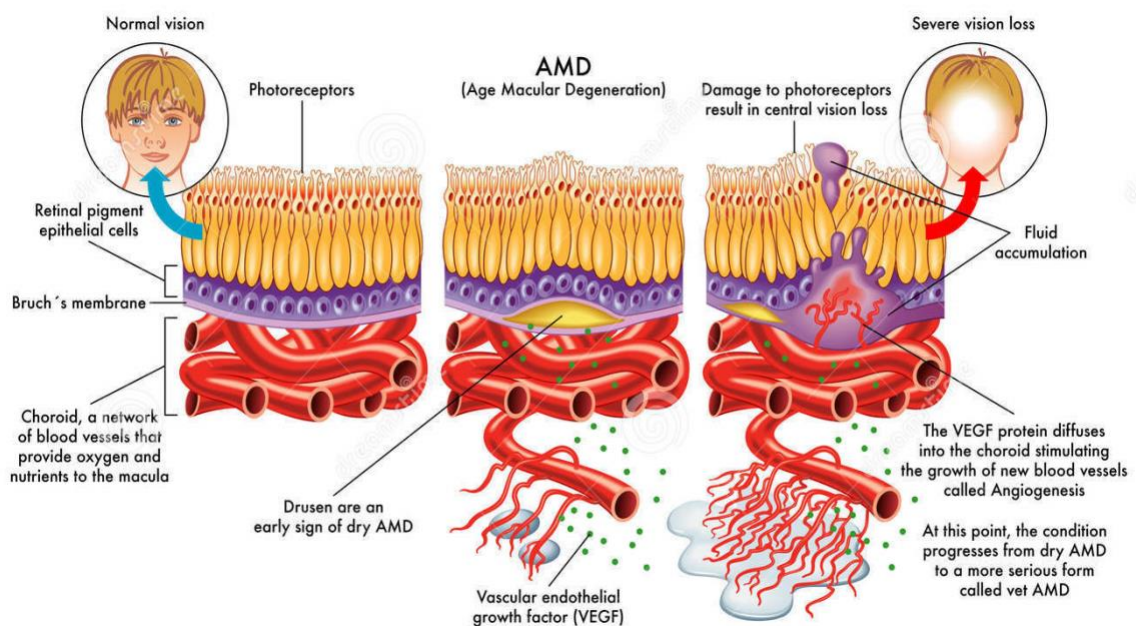


Obrázek 2.6: Stádia VPMD [28]

Po odlišení od přirozeného nepatologického procesu stárnutí sítnice tedy rozlišujeme navíc 2 formy VPMD: **suchou (atrofickou, non-exsudativní) a vlhkou (exsudativní)** [26, 27, 28].

Suchou formou je postiženo až 90 % pacientů, ale jen u 12-21 % způsobuje závažnou poruchu zraku. V makulární krajině nemocných nacházíme změny a úbytek retinálního pigmentového epitelu (RPE) a drúzy. Drúzy dělíme podle vzhledu a velikosti na tvrdé a měkké. U pacientů s tvrdými drúzami je jen menší riziko rozvoje pozdních závažných forem VPMD. Naopak měkké drúzy nemají ostré ohraničení a mohou i splývat a jsou spojeny s podstatně vyšším rizikem vzniku vlhké formy VPMD. Vlhká forma degenerace makuly nastupuje po suché formě, kdy již dochází k prudkému zhoršení zrakových funkcí [27].

Novotvořené cévy jsou křehké a snadno krvácejí, krev a sérum unikají z těchto neošetřených neohraničených cév. U vlhké formy VPMD byly definovány tři vzorce choroidální neovaskularizace (CNV): CNV může krváčet retinálně, subretinálně nebo subepiteliálně. Nově tvořené cévy způsobují oddělení Bruchovy membrány, RPE a sítnice od sebe navzájem, což vede k akumulaci intraretinální tekutiny a prosakováním vzniká makulární edém (Obrázek 2.8). To má za následek, že fotoreceptory se stanou nevyrovnanými, a nakonec dojde k degenerativním změnám se ztrátou buněk a eventuální fibrózou. Přestože neovaskulární VPMD představuje pouze 10 až 15% celkové prevalence všech VPMD, je odpovědná za více než 80 % případů těžké zrakové ztráty nebo slepoty (tj. zrakové ostrosti 20 / 200 nebo horší) v důsledku VPMD [27].



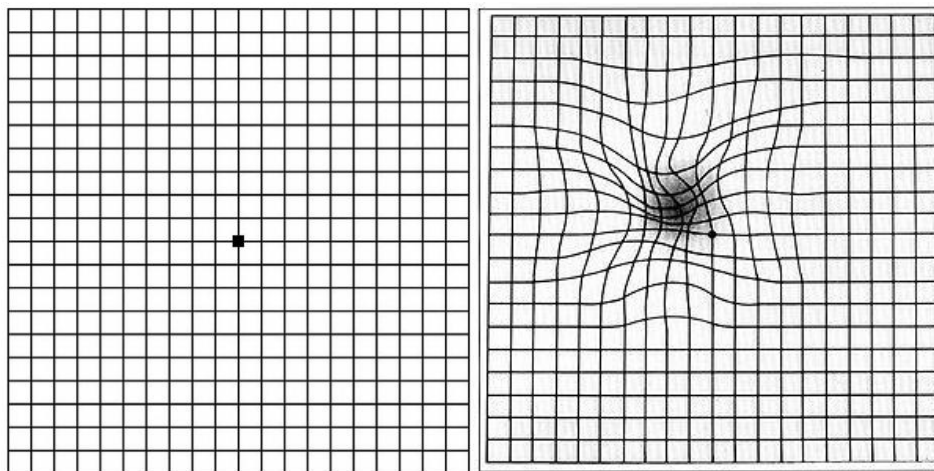
Obrázek 2.7: Neovaskularizace a prosakování krve do oblasti Bruchovy membrány a oddělování sítnice [25]

2.3.3 Diagnostika VPM

Jelikož se příznaky VPMD individuálně často liší, přesná diagnostika a sledování prvních příznaků jsou zásadní pro volbu léčby. U pacientů docházejících na preventivní roční oftalmologické vyšetření by diagnostické vyšetření, zejména pak u starších pacientů, mělo obsahovat i testy na VPMD. Diagnostika VPMD může obsahovat několik kroků [27].

Prvním krokem a základní vyšetřovací metodou je vyšetření nejlépe korigované zrakové ostrosti do dálky a na blízko. K vyšetřování se používají různé optotypy (Snellenův či ETDRS). Pro kontrolou jemných výkyvů se využívá Amslerova mřížka na Obrázku 2.9. Čtvercové uspořádání vertikální a vodorovné čáry pomáhají posoudit

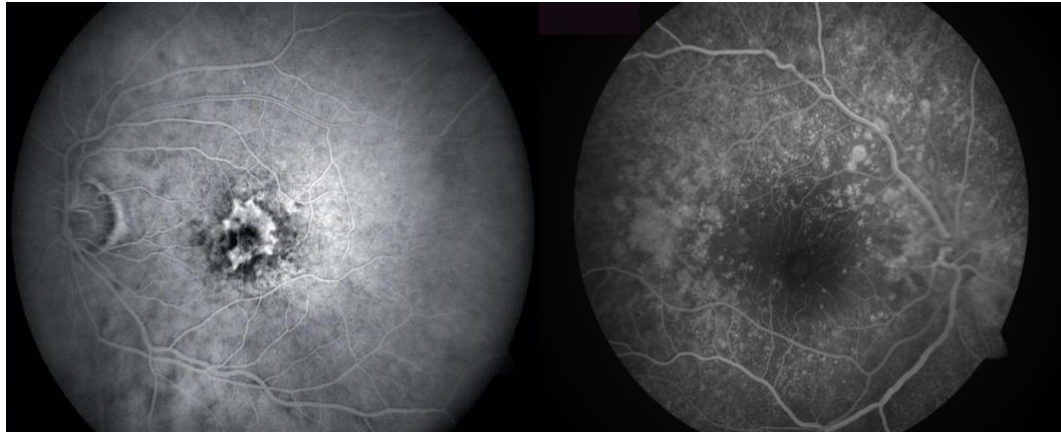
centrální zorné pole a slouží k odhalení deformací vnímaného obrazu a výpadů v centru zorného pole, které jsou způsobeny deformací makuly [27].



Obrázek 2.8: Amslerova mřížka, vpravo subjektivně viděno pacientem s VPMD [24]

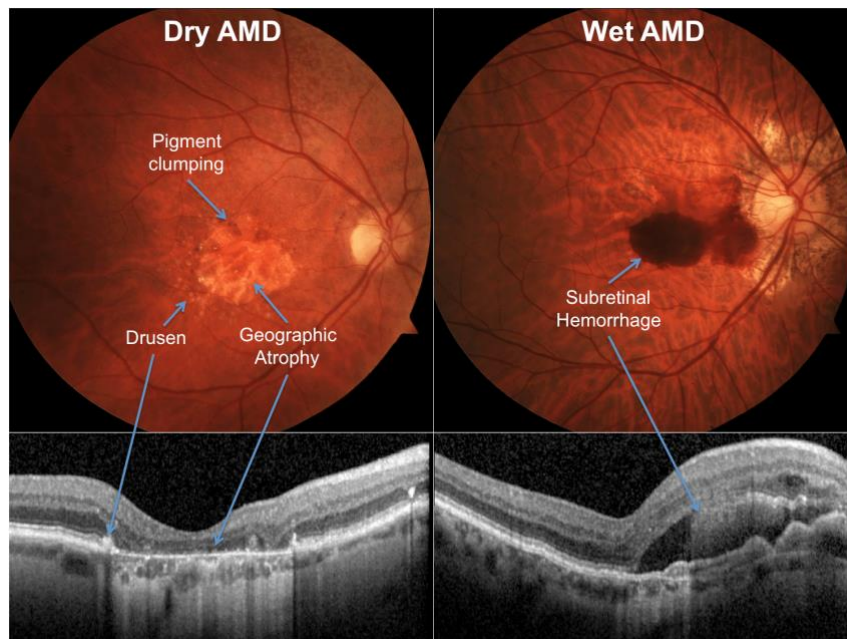
Další standardní součástí vyšetření VPMD oftalmologem je vyšetření předního segmentu oka a biomikroskopické vyšetření sítnice s důrazem na oblast makuly. Vyšetření se provádí v arteficiální mydriáze (stav navození rozšířené zornice) pomocí kontaktních či nekontaktních vyšetřovacích čoček na štěrbinové lampě, popř. novými non-mydriatickými fundus kamerami. V makule postižené suchou formou VPMD nacházíme drúzy, nepravidelnosti RPE a geografickou atrofii. Vlhká forma je definována přítomností neovaskularizací, šedavou lézí lokalizovanou pod sítnicí, bývá přítomno krvácení, fibróza, edém nebo tvrdé exsudáty [28].

Více detailní metodou k ozřejmnění a klasifikaci změn v makule je fluorescenční angiografie (FAG), jejíž obraz můžeme vidět na Obrázku 2.10 Metoda je založena na principu fluorescence, která poskytuje dynamické informace o stavu hematoretinální bariéry. Po aplikaci fluoresceinu se diagnostická látka dostává do cévního řečiště sítnice centrální sítnicovou tepnou až barvivo projde kapilárami. Na patologickém angiogramu sledovaném fundus kamerou pozorujeme hyperfluorescenci nebo hypofluorescenci. Hypofluorescence je způsobena bloádou pigmentem, exsudátem, krvácením před sítnicí, do sítnice i pod sítnicí. Drúzy naopak vykazují časnou hyperfluorescenci, která klesá nebo stagnuje v pozdních fázích angiografie. Suchá forma VPMD nevykazuje na angiogramu známky prosakování [28].



Obrázek 2.10: FAG vyšetření suché (vpravo) a vlhké(vlevo) formy VPMD [24]

Od 90. let 20. století se významně prosazuje metoda optické koherenční tomografie (OCT). OCT vyšetření (Obrázek 2.11) přineslo revoluci ve schopnosti detekovat časné choroidální neovaskulární změny u vlhké formy VPMD. Je to zatím jediný test, který poskytuje míru tloušťky sítnice. Přístroj se také používá ke sledování reakce na léčbu v terapiích proti vaskulárním endoteliálním růstovým faktorům (VEGF). Jde o neinvazivní zobrazení sítnice a okolních struktur v příčném řezu přes zornici bez porušení tkání a je obdobou A-scanu ultrazvukového vyšetření, ovšem s podstatně vyšší rozlišovací schopností. Podle optické reflexivity jednotlivých vrstev je struktura tkáně ve falešné škále barev nebo ve stupních šedi. Každá vrstva má odlišné optické vlastnosti, jelikož záleží na uspořádání jednotlivých elementů vrstvy [27].



Obrázek 2.11: OCT vyšetření u suché (vlevo) a vlhké formy (vpravo) VPMD [25]

Mnoho pacientů si neuvědomuje jemné změny ve vidění, takže periodická vyšetření vitreoretinálními specialisty mají zásadní význam pro detekci neovaskulární makulární degenerace související s věkem, protože včasná identifikace a léčba může vést k lepším vizuálním výsledkům. Studie ukazují, že závažná ztráta zraku, která je definována jako snížení více než šesti řádků Snellenovy ostrosti, se vyskytuje u 21,3 % pacientů s VPMD po 6 měsících a 41,9 % za 3 roky [29]. Jakmile se u jednoho oka objeví pokročilá VPMD, existuje značně vysoká šance (až 43 %) jejího vývoje na druhém oku do 5 let. Riziko výskytu slepoty na obou očích u osoby s jednostrannou zrakovou ztrátou způsobenou neovaskulární VPMD může být přibližně 12 % po 5 letech [27, 28, 29].

2.3.4 Léčba suché a vlhké formy

Léčba VPMD počíná již prevencí. Základem by měla být edukace pacienta a doporučení eliminace rizikových faktorů jako je například kouření a špatný životní styl. Užívání preventivních doplňků stravy (beta-karoten, vitamín E) a antioxidantů (lutein, zeaxantin) zpomalující přirozené degenerativní změny sítnice je sporné, jelikož z několika studií vyplývalo, že naopak vysoké dávky suplementace betakarotenu či vitamínu E mohou mít vliv na výskyt onkologických onemocnění nicméně jiné studie prokázaly kladné účinky kombinace luteinu a zeaxantinu na zpomalení stárnutí sítnicových struktur. Pacientům by mělo být doporučeno, aby upravili svůj životní styl, co nejvíce zredukovali kouření a zvýšili příjem právě těchto antioxidantů v potravě. Vysoký dietní příjem beta-karotenu, vitamínů C a E a zinku, stejně jako vysoký dietní příjem polynenasycených mastných kyselin nezávisle prokázal snížení rizika vzniku neovaskulární VPMD. Dlouhodobé a pravidelné užívání luteinu a zeaxantinu snížilo míru progresu VPMD až od 25 % dle studie Shanahana a spol. Tyto opatření se týkají především raných stádií suché VPMD, jelikož na suchou formu neexistuje prozatím žádná léčba [28, 30, 31, 32, 33, 34].

U závažnější exsudativní formy existují již ověřené dostupné léčebné metody, jimiž jsou anti-angiogenní terapie (anti-VEGF), fotokoagulace, fotodynamická terapie (PDT) či transpupilární termoterapie (TTT) a jiné méně využívané terapie (např. vitreoretinální operace, kryopexa a intraokulární implantáty). Například právě chirurgická extrakce choroidální neovaskularizace má nízkou účinnost a nyní se používá pouze ve velmi vybraných situacích. Potenciál pro opakování choroidální neovaskularizace a riziko komplikací nakonec snížila vitreoretinální chirurgie jako doplněk používaný v kombinaci s jinými farmakologickými terapiemi [27, 28, 30].

Intravitreální antiangiogenní terapie je v současné době primární léčbou neovaskulární VPMD. Jedná se o injekce inhibitorů růstového faktoru přímo do sklivce pacienta. Používanými anti-VEGF látkami, jak ve světě, tak v České republice, jsou ranibizumab (farmaceuticky pod názvem Lucentis), bevacizumab (Avastin), Eylea (aflibercept) či pegaptanib (Macugen). Nejpoužívanější ranibizumab je fragment

humanizované monoklonální protilátky, který inhibuje růstový faktor nových sítnicových cév (VEGF). Léčba je obvykle zahajována ambulantně v instilační anestézii třemi po sobě jdoucími dávkami 0,5 mg ranibizumabu v měsíčním intervalu. Na úvodní fázi léčby navazuje fáze udržovací, kdy je každý měsíc sledována zraková ostrost pacienta a při zhoršení visu nebo nárůstu tloušťky makuly o 100 μm následuje podání další dávky. Přes požadavek častých injekcí a potřebu pokračování léčby po dobu až 1 roku ve většině případů, anti-VEGF terapie prokazatelně stabilizovala/zlepšila stav sítnice a vizuální výsledky u mnoha pacientů. Kontraindikací injekce do sklivcové dutiny je aktivní oční nebo periokulární infekce nebo podezření na ni. Možné nežádoucí účinky související s injekční aplikací zahrnují kataraktu, odchlípení sítnice, odloučení zadní sklivcové membrány, endoftalmitidu a zvýšení nitroočního tlaku [27, 35, 36].

Dle studií v západní Evropě vedlo zavedení anti-VEGF terapie prokazatelně ke snížení výskytu slepoty způsobené VPMD [28, 37, 38, 39, 40]. Aplikace Anti-VEGF je v České republice ojedinělá vzhledem k možnostem její aplikace. Zprv by měl injekci podávat kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s touto formou aplikace. Dalším limitujícím faktorem jsou pak zdravotní pojišťovny (ZP), které určují specifické podmínky stavu pacienta pro hrazení jednotlivých léčivých látek a doplatky. Ne vždy tak pacient dosáhne na plné hrazení léků jako to může být v případě Lucentisu a léčbu si v určitých případech spoluhradí. Zdravotní pojišťovny limitují také počty aplikačních míst v České republice. Vykázat si aplikaci anti-VEGF léčiv mohou jen specializovaná centra, která mají předem sjednanou smlouvu s pojišťovnou o jejich aplikaci. V České republice to bývají především větší oftalmologická pracoviště jako například klinika Lexum či Oftex, dále pak aplikační centra v nemocnicích (VFN, VFO, Nemocnice Královské Vinohrady, FN Hradec Králové a další). Léčiva mu tedy nemusí být aplikována v místě jeho osobního oftalmologa a za prohlídkami a aplikacemi tak každý měsíc musí dojíždět [28, 37, 38, 39, 40].

Další metodou používanou v léčbě VPMD je **oční fotodynamická terapie (PDT)** S použitím aktivní látky verteporfin (Visudyne, Novartis) je to selektivní fotochemická laserová reakce, která vyvolává trombogenezi a uzávěr novotvořených cév sítnice. Ačkoli tato metoda obecně nezlepšuje zrak a jeho použití jako monoterapie se zdá být méně účinné než jiné léčby, fotodynamická terapie omezuje ztrátu zraku u neovaskulární VPMD a opakované použití (většinou 2x ročně) po dobu 5 let se zdá být bezpečné, s minimálními vedlejšími účinky [27, 28].

Kombinovaná terapie je nyní objektem zkoumání s cílem zlepšit účinnost a snížit frekvenci požadovaných léčebných postupů. Intravitreální injekce kortikosteroidů byla kombinována s fotodynamickou terapií a může vést ke zvýšení účinnosti ve srovnání se samotnou fotodynamickou terapií. V současné době se také zkoumá tzv. Trojitá terapie - podávání intravitreální anti-VEGF látky, intravitreální dexamethasonu a fotodynamické terapie [28].

2.3.5 Prevalence a incidence VPMD

Nejnovější data získaná meta-analýzou observačních studií ukazují systematický přehled prevalence a incidence VPMD v celé Evropě. Přibližně 67 milionů lidí EU je v současné době ovlivněna jakýmkoliv typem VPMD a v důsledku stárnutí populace se očekává, že se toto číslo do roku 2050 zvýší o 15 %. Evropa konzervativně představuje 31,5 % globálních případů VPMD jakéhokoli typu. Očekává se, že Evropa bude kontinentem hned za Asií s největším počtem odhadovaných případů VPMD. Souhrnný odhad meta-analýzy Welchowskiho a spol. prevalence časné nebo středně pokročilé VPMD u lidí ve věku nad 60 let činil 25,3 % a jakéhokoli pokročilého stadia 2,4 %. Společná roční incidence pozdního stadia VPMD je 1,4/1000 jedinců. Přesná data prevalence a incidence věkem podmíněné makulární degenerace v ČR chybí, avšak nejnovější studie z roku 2017 pro odhad prevalence v centrální a východní Evropě odhaduje prevalenci pouze v ČR na 8,1 % ve věku nad 50 let, což činí z celkové populace ve věku nad 50 let více jak 323 000 osob (Tabulka 2.2). Shanahan a spol. [33] podle stadia VPMD procentuálně rozdělil postiženou populaci na 86 % díl s lehkou/časnou VPMD a 14% díl se závažnou/pozdní VPMD. Procenta můžeme v Tabulce 2.3 vidět vyjádřena i jednotkově na počet osob [7, 33, 41].

Tabulka 2.2: Popisná statistika postižené populace s VPMD dle stadia nemoci [33]

Země	Totální populace osob starších 50 let	Populace osob s VPMD starších 50 let	Prevalence VPMD u osob starších 50 let
Rakousko	3 397 820	266 155	7,80 %
Belgie	4 332 158	342 666	7,90 %
Bulharsko	2 940 205	232 508	7,90 %
Chorvatsko	1 705 602	141 769	8,30 %
Kypr	280 794	21 602	7,70 %
Česká republika	3 989 353	323 145	8,10 %

Tabulka 2.3: Popisná statistika VPMD v České republice a jiných státech EU u osob nad 50 let [33]

Země	Populace osob starších 50 let s časnou VPMD	Populace osob starších 50 let se střední/pokročilou VPMD	Procentuální zastoupení rané fáze u populace s VPMD	Procentuální zastoupení střední/pokročilé fáze populace s VPMD
Rakousko	227 289	38 867	85,40 %	14,60 %
Belgie	292 867	49 799	85,50 %	14,50 %
Bulharsko	200 097	32 411	86,10 %	13,90 %
Chorvatsko	121 808	19 961	85,90 %	14,10 %
Kypr	18 655	2 947	86,40 %	13,60 %
Česká republika	278 396	44 748	86,20 %	13,80 %

V roce 2008 vznikl v České republice projekt „Amadeus“ s cílem vytvořit síť terciárních oftalmologických pracovišť systematicky se věnujících problematice léčby vlhké formy makulární degenerace v České republice. Registr od té doby monitoruje data pacientů se střední a pozdní VPMD, u kterých navíc již probíhá anti-VEGF terapie. Zapojeno je dohromady 11 oftalmologických pracovišť a zatím zaznamenávají data o průběhu a výsledcích léčby u 8665 pacientů. Podle dat dostupných ze zahraničí doplněných o informace z databáze Amadeus lze odhadovat každoroční přírůst nových pacientů v ČR asi na 1200–1500. Průběžné statistiky výsledků z roku 2016 registru lze naléznout v příloze A.2-A.4 [35].

2.3.6 Kvalita života s VPMD

Onemocnění sítnice vedou k progresivnímu poškození zraku, ovlivňují funkčnost, nezávislost a celkovou kvalitu života (QoL) jak už zde bylo zmiňováno. Jak VPMD obou forem postupně progreduje, ničí fotoreceptory ve žluté skvrně a inhibuje schopnost vidět objekty přímo před sebou (Obrázek 2.14).



Obrázek 2.9: Vidění s progredujícími stupni VPMD [33]

Podle studií zkoumajících kvalitu života spojenou s VPMD může nemoc způsobit nevratný a progresivní pokles nezávislosti jednotlivce a schopnost provádět každodenní činnosti, což často vede k výrazným emočním potížím a významně negativně ovlivňuje kvalitu života. VPMD způsobuje snížení QoL v závislosti na její závažnosti, která se projevuje zvýšenou sociální závislostí, obtížemi s každodenním životem, vyšší mírou deprese, předčasným přijetím do pečovatelského domu až sebevraždou. Litevská studie ukázala, že celkové poškození zraku u VPMD bylo významně spojeno s duševním zdravím. Dle Kousala a spol. až 60 % pacientů s vlnkou formou VPMD trpí úzkostí a depresemi, což je více než u postižených rakovinovým onemocněním (50 %) a srovnatelné u pacientů po cévní mozkové příhodě (61 %) a s těžkou duševní poruchou (54 %). Porovnání zhoršených skóre u pacientů s VPMD než u pacientů bez VPMD z litevské studie Mitkute a spol. lze pozorovat v Tabulkách 2.4 a 2.5 [26, 27, 33, 42, 43].

Tabulka 2.4: Výsledná skóre úzkosti a deprese z dotazníků kvality života s VPMD [43]

Stav	VPMD skupina	Kontrolní skupina	P*
Deprese	6.44	3.3	<0.0001
Úzkost	6.84	2.5	<0.0001

Tabulka 2.5: Porovnání výsledných skóre funkčních schopností u skupiny s VPMD a bez [42]

Funkce	VPMD skupina	Kontrolní skupina	P*
Obecné zdraví	28.9	52.0	<0.0001
Obecný zrak	46.4	65.0	<0.0001
Oční bolest	78.4	100.0	<0.0001
Vidění na blízko	40.8	98.9	<0.0001
Vidění na dálku	53.8	99.0	<0.0001
Barevné vidění	65.0	100.0	<0.0001
Periferní vidění	82.0	100.0	<0.0001
Řízení	49.3	96.4	<0.0001
Sociální fungování	63.0	99.0	<0.0001
Mentální zdraví	46.0	97.1	<0.0001
Nezávislost	36.8	99.4	<0.0001

Negativnější dopad ztráty zraku na kvalitu života (QoL) pacienta než u jiných stavů, jako je např. HIV/ AIDS, rakovina nebo mrtvice zaznamenal i Americký průzkum těžkého poškození zraku /slepoty v roce 2007 [25]. Brown a spol. [13] měřil utility pomocí výsledků hlášených pacienty (PROM–patient-reported outcome measures) již výše zmíněnými dotazníky na kvalitu života. Hodnoty užítku z dotazníků pro pacienty s VPMD ve studii Browna dle klesající zrakové ostrosti na lépe vidícím oku můžeme pozorovat v tabulce na Obrázku 2.16 níže. Toto umožnilo lepší pochopení vztahu mezi patofyziologií očních chorob a celkovém fungování pacienta [13, 25].

Tabulka 2.6: Hodnoty utility pacientů s VPMD rozdělené dle zrakové ostrosti [13]

Skupina	Zraková ostrost	Utilita (TTO)	Utilita (Standard Gamble)
1	20/20–20/25	0.89 (0.82-0.96)	0.96 (0.92-1.00)
2	20/30–20/50	0.81(0.73-0.89)	0.88 (0.83-0.93)
3	20/60–20/100	0.57(0.47-0.67)	0.69 (0.52-0.86)
4	20/200–20/400	0.52 (0.38-0.66)	0.71 (0.57-0.85)
5	Počítání prstů – vnímání světla	0.40(0.26-0.50)	0.55 (0.36-0.74)
Celkově	20/20 – vnímání světla	0.72 (0.66-0.78)	0.81 (0.76-0.86)

***TTO- time trade-off metoda**

Ztráta centrálního vidění postihne pacienty velice významně a zhoršuje kvalitu života až o 63 % u nemocných s plně rozvinutou VPMD. Vědci po celém světě se shodují, že nemocnění negativně ovlivňuje schopnost mobility, rozpoznávání obličeje, vnímání scén, používání počítače, sledování televize, čtení, řízení a v některých případech péče o sebe (opět potvrzuje tabulka na Obrázku 2.15) Studie uvádějí, že 39–45 % pacientů s VPMD vyžaduje pomoc s alespoň jednou aktivitou každodenního života. Tyto studie a další naznačují, že dvakrát až osmkrát tolik pacientů s VPMD vyžaduje pomoc. VPMD je sice onemocněním, které v dnešní době již dokážeme léčit, je ovšem nezbytné, aby pacienti přicházeli na terapii včas, protože jen tak může být léčba úspěšná a zlepšovat zrakovou ostrost a současně obnovovat kvalitu života [25, 27].

2.3.7 Náklady spojené s VPMD

Problematika VPMD, v souvislosti s počtem zasažených pacientů, znamená významné ekonomické důsledky pro celou společnost. [33] Americká Nadace BrightFocus Foundation očekává, že celkové náklady na VPMD budou činit až 343 miliard USD ročně, z čehož 255 miliard USD (74,3 %) se přičítá přímým nákladům na zdravotní péči. Očekávané neupravené celkové náklady na VPMD v Evropě jsou přibližně 31,5 % globálních nákladů neboli 108,04 miliard USD z celkových nákladů. Převedením této částky na eura dostali ekonomové částku 102,64 miliard EUR. Údaje studie Shanahana a spol. z roku 2016 [33] odhalily, že celkové náklady (včetně přímých a nepřímých nákladů) na řízení důsledků pouze těžké / pozdní fáze VPMD (především vlhká VPMD) se v EU odhadují na 89,46 miliard EUR ročně u dospělých ve věku 50 let a starší. Aby se zohlednil rozdíl v životních nákladech a kupní síle v každé ze zemí EU, použily se na evropský průměr váhy poměrů PPP (per person per country) pro výpočet jistoty ekvivalentních nákladů na léčbu VPMD na osobu a zemi. Ekvivalentní náklady na léčbu VPMD na osobu a zemi se pak mohou vynásobit celkovým počtem lidí s VPMD v dané zemi, aby se zajistily celkové náklady na VPMD upravené o PPP. Kromě toho lze ekvivalentní náklady na léčbu VPMD na osobu a zemi dělit také podílem lidí s VPMD v

těžkém / pozdním stádiu vzhledem k celkové cílové populaci osob ve věku 50 a více let s jakýmkoli typem VPMD (4,7 %) a určit odhadované náklady na léčbu VPMD na 1 případ nebo přechod stavu [33].

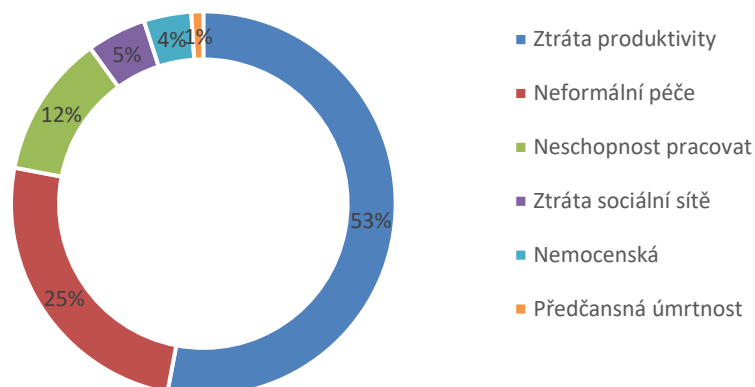
Shanahan a spol. odhadl náklady týkající se boje s věkem podmíněnou degenerací ve všech zemích EU. V České republice byly celkové přímé roční náklady vyčísleny na 988 milionů EUR, v přepočtu tedy 24 miliard Kč. Podíl nákladů na 1 případ byl odhadnut na 22 084 EUR (552 100 Kč). Porovnání s ostatními zeměmi EU můžeme pozorovat v Tabulce 2.7 [33].

Tabulka 2.7: Odhady nákladů na VPMD v České republice a jiných zemí EU [33]

Země	PPP – upravené roční náklady na VPMD [EUR]	PPP – upravené náklady na 1 pacienta VPMD za rok [EUR]
Rakousko	1 542 101 645	39 677
Belgie	2 016 192 053	40 487
Bulharsko	596 461 949	18 403
Chorvatsko	440 800 355	22 084
Kypr	97 619 873	33 125
Česká republika	988 202 079	22 084

Z ekonomického hlediska jsou u léčby VPMD zajímavé především náklady na léčbu její vlhké formy, které se dají lépe kalkulovat nežli dobrovolné náklady na doplňky stravy hrazené samotnými pacienty u formy suché. Evropské studie se již snažili rozdělit náklady i na přímé a nepřímé. Je důležité poznamenat, že nepřímé náklady (např. nepřítomnost, ztráta platu, zaměstnání na částečný úvazek, ušlé pracovní příležitosti a roky života) mají významný dopad na pacienty a jejich pečovatele. Systematické přezkoumání 22 studií nákladů spojených se zrakovým postižením a slepotou ukázalo, že ztráta produktivity a příjmů, předčasná úmrtnost a ztráta mrtvé váhy byly významnými problémy. Nedávná ekonomická analýza v Evropě vyčíslila nepřímé ekonomické břemeno zhoršování zraku a slepoty s kombinovanými ročními náklady na ztrátu produktivity ve výši 56,52 miliard EUR na základě ztrát na HDP upravených o paritu kupní síly. Celkové přímé náklady Polského národního zdravotnického fondu na léčbu nemocí sítnice činily v roce 2011 přibližně 25 milionů EUR. Ve stejném roce byly nepřímé náklady spojené s VPMD, diabetickým makulárním edémem a okluzí retinální žíly čtyřikrát vyšší (~111 milionů EUR). Tyto nepřímé náklady zahrnovaly ztrátu produktivity, neformální péči a pracovní neschopnost a podíl jejich složek můžeme pozorovat v grafu na Obrázku 2.18. Nepřímé náklady jsou důležitým aspektem celkových nákladů spojených s onemocněním sítnice a je třeba je při posuzování léčby zvážit s přímými náklady jako celek [7, 33].

Složky nepřímých nákladů u onemocnění sítnice



Obrázek 2.10: Grafické vyjádření podílu jednotlivých složek nepřímých nákladů spojených s onemocněním sítnice [7]

Zdravotní péče a její náklady jsou v popředí veřejné debaty a zájmu. Je důležité plně pochopit ekonomickou zátěž spojenou s makulárními chorobami a důsledky nedostatečně zvládnutého řízení procesu diagnostiky a léčby.

Náklady na léčbu v ČR

Náklady na jednotlivé léčivé přípravky VPMD se mohou výrazně lišit v každé zemi. Ekonomickou zátěží jednotlivých léčivých přípravků se v České republice v roce 2008 zabýval profesor MUDr. Ivan Karel, DrSc. Z důvodu snížení cen léčiv v průběhu posledních let byly spolu s daty Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) o aktuálních cenách a úhradách léčiv zdravotními pojišťovnami upraveny kalkulace i počet odhadovaných pacientů dle ekonomické studie prof. Ivana Karla (2007) a Shanahana zmíněné výše.

Intravitreální injekce anti-VEFG jsou účinné u všech forem exsudativní VPMD. Lucentis (ranibizumab) se aplikuje v měsíčních intervalech a celkem po dobu dvou let až do 20 injekcí. Při orientační ceně 19394 Kč za dávku by náklady na léčbu pro jednoho pacienta činily 387 880 Kč a léčba všech pacientů s exsudativní VPMD 17 miliard Kč a náklady pro pacienty nevhodné k léčbě PDT by byly 585 mil. Kč. Intravitreální aplikace Avastinu (bevacizumab) se v prvních třech měsících se aplikuje měsíčně a později v intervalu 1-3 měsíců, dokud nezmizí exsudativní změny. Maximální aplikace je 10 injekcí během 2 let. Při ceně 30 772 Kč za 1 injekci by náklady na léčbu jednoho pacienta činily 307 720 Kč; náklady na léčbu všech pacientů by činily 13 miliard Kč a pro pacienty nevhodné na PDT by činily 34,8 mil. Kč. Macugen (pegaptanib) by měl být aplikován v šestitýdenních intervalech, během dvouletého období léčby celkem až 17 injekcí. Jeho cena a hrazení ZP není uvedeno na stránkách SÚKLu, ale při uvážení zahraniční ceny cca 1 000 USD (1 USD \approx 20–22 Kč) za jednu aplikaci jsou průměrné náklady na ošetření 17

000 USD (≈350 000 Kč) na 1 pacienta. Pokud existuje 44 748 pacientů s exsudativní VPMD, stála by léčba Macugenem 15 miliard Kč. U méně využívané aplikace PDT+varteporinu je zapotřebí v průměru 5,6 relací během 2 let a cena za jednu injekci Visudyne je 30 273 Kč, průměrné náklady na pacienta tedy činí 169 529 Kč a náklady na všechny pacienty léčené PDT pak 1,5 miliardy Kč. Pokud je účast pacienta na jedné dávce přípravku Visudyne 2 125 Kč, pak průměrné náklady pacienta na PDT během 2 let činí 11 900 Kč. U suché či méně rozvinuté VPMD se považuje jediným možným typem léčby doporučení suplementace doplňky luteinem a zeaxantinem. Náklady na tuto variantu zkoumal Shanahan a spol. [33] a při celkových ročních nákladech až 84 EUR/pacienta a počtu 3 144 odhadnutých zabráněných přeměn na závažnější formu VPMD spočítal ušetřené náklady až na 69 milionu EUR přímo pro Českou republiku. V České republice není forma homeopatických léčiv nijak hrazena z prostředků zdravotního pojištění a je tedy zcela na pacientově vůli zakoupení a užívání těchto doplňků. Průměrná cena doplňků při denní dávce 1 tablety může ročně vyšplhat i přes 2000 Kč (např. přípravek Ocutein, 120 tobolek, 700 Kč) [33, 36, 44].

Kalkulace uvažované výše jsou především teoretická v případě, že by všichni pacienti postižení vlhkou VPMD o svém onemocnění věděli a na léčbu docházeli. Kalkulace reálně neuvažují pacienty se zanedbaným stavem nebo pacienty již trpící těžkým zrakovým postižením. Jak již bylo také zmíněno jako neúčinnější forma léčby bývá považována i kombinace různých druhů léčby, což opět komplikuje přesnější odhad nákladů. Česká studie neuvádí zahrnutí výkonů diagnostiky a léčby jako je např. komplexní vyšetření, vyšetření OCT, FAG, fotokoagulace, aplikace léčiv intravitreálně a další. Zdravotní pojišťovny OCT scan dle číselníku VZP hradí, ale pacient si na vyšetření také sám přispívá. Vyšetření jednoho oka vychází okolo 600 Kč pro pacienta. Hodnoty a pravidla pro vykazování výkonů byly nalezeny v Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami pro rok 2020. Přehled výkonů spojených s oftalmologickou praxí VPMD a jejich bodové ohodnocení lze v Tabulce 5.3 v kapitole 5 určování nákladů [33, 36, 44].

Tabulka 2.8: Porovnání cen jednotlivých terapií s ohledem na hrazení cen ZP [44]

Terapie v ČR	Cena/ 1 dávka	Hrazeno ZP	Doplatek pacienta	Počet podání	Celkem hrazeno	Celkem doplatek pacienta
Ranibizumab (Lucentis)	19 394 Kč	22 560 Kč	-	20	451 206 Kč	-
Bavcizumab (Avastin)	30 773 Kč	25 927 Kč	4 846 Kč	10	259 270 Kč	48 458 Kč
Pegaptanib (Macugen)	22 000 Kč	-	-	17	-	-
Eylea (aflibercept)	18 081 Kč	22 283 Kč	-	9	200 547 Kč	-
PTD +varteporfin (Visudyne)	30 273 Kč	28 148 Kč	2 125 Kč	5,6	157 630 Kč	11 900 Kč
Suplementy (Lutein+zeaxantin 180 kapslí)	1 100 Kč	-	1 100 Kč	2	-	2 200 Kč

V celkových nákladech spojených s managementem onemocnění by se měly projevit i náklady spojené se zrakovým postižením a postupnou ztrátou zraku neléčených pacientů a samozřejmě nepřímé náklady. Studií zabývajících se kalkulací jak přímých nebo nepřímých nákladů na zrakové postižení a slepotu je v České republice velký nedostatek a vyžaduje zkoumání pro potřeby co nejpřesnějších farmakoekonomických analýz této problematiky.

2.4 Screening VPMD

Screening, v medicíně, je strategie používaná k hledání dosud nerozpoznaných podmínek nebo rizikových markerů. Toto testování lze aplikovat na jednotlivce nebo na celou populaci. Testování lidé nemusí vykazovat žádné známky nebo příznaky nemoci, nebo mohou vykazovat pouze jeden nebo dva symptomy, které samy o sobě nenaznačují definitivní diagnózu. Účelem screeningových intervencí je identifikovat podmínky, které by se v budoucnu mohly proměnit v nemoci, a tím umožnit dřívější zásahy a management choroby v naději, že se podchytí nemoc v zárodku a sníží případné nežádoucí následky a úmrtnost. Rozvoj programů zdravotního screeningu je součástí strategie Zdraví 2020 Ministerstva zdravotnictví České republiky. V současné době se v českém zdravotnictví setkáme se zavedeným screeningem karcinomu prsu, kolorektálního karcinomu či novorozenecký screening. V oblasti oftalmologie je nyní spuštěn i pilotní screeningový program diabetické retinopatie. Nicméně žádná česká literatura nepojednává o možnostech, přínosech či nákladovosti screeningu VPMD v ČR. [45, 46]

Pro oftalmologické odborníky v České republice je velice důležité určit příčiny každoročního nárůstu VPMD. Za ty jsou obecně označovány prodlužování délky života a stárnutí populace. Tyto aspekty s sebou přinášejí výzvy v managementu VPMD jako jsou zvyšující se nároky pacientů na čas lékaře, aplikace anti-VEGF léčby s častou

frekvencí a zvýšená frekvence kontrol během individuálního léčebného režimu. MUDr. Kousal a spol. shledávají důležitými úkoly všeobecných oftalmologů screening a spolehlivou diagnostiku vlhké formy VPMD, včasné doporučení k terapii, edukaci pacientů a pravidelné kontroly po léčbě. Podle španělské studie je čas od diagnózy do návštěvy léčby významným prediktorem progresivní ztráty zraku. Neméně důležité je školení spolupracujících očních lékařů a zkvalitnění spolupráce se spádovými odděleními provádějící fluorescenční angiografie a OCT. Jako nezbytné označují i organizační změny ve specializovaných makulárních centrech vedoucí k oddělení pacientů léčených pro vlhkou formu VPMD od ostatních, a to jak fyzicky, tak časově. Jednotná posloupnost vyšetřovacích metod, včetně zkrácení vzdáleností mezi vyšetřovnými a celková standardizace procesu vede k rychlejšímu stanovení diagnózy a návrhu terapie [27].

Osoby s raným a středním stádiem VPMD jsou obvykle asymptomatické a nemusí být o diagnóze zcela informovány. U osob s přechodnou VPMD (tj. oboustranně velké drúzy) je včasná detekce výhodná z důvodu dostupnosti léčebných postupů, které mohou snížit progresi VPMD do pozdních stádií. Terapií pro ohrožené osoby jsou dle tří velkých studií věkem podmíněných očních chorob doplňky ve stravě (antioxidačních vitamíny a minerály: vitamín C, E, betakaroten, nenasycené mastné kyseliny, lutein a zeaxantin), o nichž je známo, že u osob, které doplňovaly po dobu 5 let, přinesli přibližně 25% snížení rizika progresu do pozdní VPMD. Dopad tohoto 25 % léčebného účinku na veřejné zdraví je značný: pokud by 8 milionů osob ve Spojených státech s přechodnou VPMD mělo užívat doplňky, přibližně 300 000 by bylo uchráněno před vývojem pozdní VPMD, zejména neovaskulární formy. Hrubý výpočet, který používá odhady nákladů na léčbu anti-VEGF terapií a náklady na doplňky naznačuje úspory miliard dolarů, pokud lze neovaskulární VPMD zabránit doplňky. Tento odhad nezahrnuje dodatečný stres a peněžní zátěž vyplývající ze ztráty produktivity postižených pacientů, jakož i ztráty, kterou zažili členové rodiny, kteří se zabývají péčí o své blízké s VPMD [26, 33, 47].

2.4.1 Screening ve světě

V minulosti byly prováděny světové studie porovnávající nové typy intravitreálních léčiv a jejich kombinace. Novým objektem modelových studií je efekt screeningových programů u nemocí nejčastěji způsobujících slepotu. Za screening v případě VPMD může být považováno již pořízení snímku non-mydiatickou fundus kamerou nespécialistou a následná diagnostika na oftalmologickém pracovišti. Toto se většinou týká rozvojových zemí se špatnou dostupností zdravotní péče. V rozvinutých evropských zemích s kvalitním zdravotním systémem se za screening může považovat pravidelné povinné komplexní vyšetření sítnice osob od 50 let pomocí štěrbinové lampy, fundus kamery či OCT, a to v pravidelně určeném intervalu. Japonský model simuloval screening probíhající v oftalmologické ordinaci (snímky z fundus kamery). S ještě více nenákladnou variantou screeningu VPMD založenou na self-screeningu, řízeném upomínkovým dopisem ve stanovených intervalech, přišli Australští vědci. Jednotlivcům

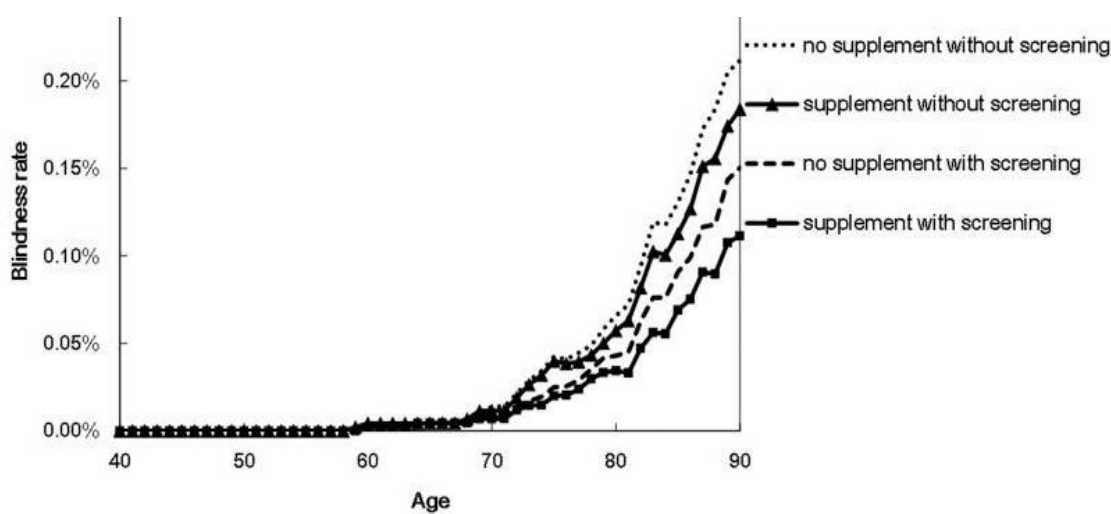
se pouze zaslal dopis s Amslerovou mřížku a diagnostickou škálou pro vlastní vyšetření/vyhodnocení a případném doporučení nemocniční oční službě [26, 47, 48, 50, 51].

Chan a spol. [48] ukázali, že v systému veřejného zdravotnictví v čínské skupině žijící v Hongkongu je nákladově efektivní screenovat současně VPMD u pacientů, kteří podstupují screening na diabetickou retinopatii. Digitální snímky z non-mydiatické kamery byly ohodnoceny oftalmology a optometry. Přidané náklady na přezkoumání VPMD byly považovány za nízké až zanedbatelné. Celkové náklady na kvalitu života upravené o roky života získané screeningem VPMD a použitím doplňků pro ohrožené osoby (osoby s alespoň střední VPMD na bilaterální úrovni) byly 12 712 USD. Na základě standardů stanovených na kvalitu života Světovou zdravotnickou organizací na 29 000 USD by byl tento odhad považován za vysoce nákladově efektivní. Předchozí studie zkoumající náklady na kvalitu života upraveného o roky života v době před léčbou anti-VEGF zjistily, že doplňky jsou z hlediska nákladů jen mírně efektivní [26, 47, 48].

Fotografický screening, který se zaměřuje na jednu příčinu oslepnutí, může být dále využíván k screeningu i dalších příčin ztráty zraku. Přidání dalších zobrazovacích technologií může umožnit screening všech 4 hlavních příčin slepoty: katarakty, glaukomu, diabetické retinopatie a VPMD. Vývoj úspěšného screeningového programu pro vyhodnocení 2 nepřibuzných očních chorob, které patří mezi hlavní příčiny slepoty, je inovativní a v poslední provedené studii v Číně i velice nákladově efektivní. [25, 47, 48] Odhaduje se, že do roku 2030 bude na celém světě trpět cukrovkou 552 milionů osob (a 50 % z nich se nakonec projeví diabetická retinopatie) a počet osob s VPMD se globálně přiblíží v roce 2020 k 196 milionům a do roku 2040 stoupne k 288 milionům. Pokud jde o diabetickou retinopatii a VPMD, mohl by být zvážen kombinovaný screening vzhledem k faktu, že v České republice již probíhá pilotní screening právě diabetické retinopatie u diabetiků. Možnou vizí do budoucna je pomocí vylepšeného zobrazování vytvořit širší síť pro všechny hlavní příčiny slepoty [25, 47, 48].

Klinická efektivita screeningu VPMD

Klinickým efektem plynoucím ze zavedení screeningových programů pro včasnou diagnostiku prvních prodromálních příznaků VPMD je dle dostupných dat ze studií Japonska, Jižní Korey či Číny především získaná kvalita života či redukce počtu osob se zhoršeným zrakem a slepotou. Japonská studie prokázala výsledky klinické účinnosti screeningových intervencí sníženou mírou slepoty o 41 %. Redukční účinek slepoty byl patrnější a objevil se dříve než snížení počtu pacientů s VPMD. Screeningový program navíc snížil míru oslepnutí více než dodatečný příjem suplementů. Míra slepoty se výrazně snížila mezi „žádnými doplňky bez screeningu“ „žádnými doplňky se screeningem“ jak můžeme pozorovat v grafu na Obrázku 2.19 níže [49].



Obrázek 2.11: Klinická efektivita screeningu VPMD na redukci slepoty v Japonsku [49]

Nákladová efektivita screeningu VPMD

Nákladová efektivita zavedení programu pravidelného screeningu všech osob nad určitý věk pro odhalení stárnoucích změn na oku je předmětem studií především v Asii a UK. Vědci také zkoumají, zda by se podrobné vyšetření sítnici pro podezření na VPMD mělo zavést jako součást screeningu pro diabetickou retinopatii. Tím pádem by však osoby netrpící diabetem byly automaticky z tohoto screeningu vynechány. Pilotní program screeningu diabetické retinopatie nyní běží v ČR a jeho výsledky klinické/nákladové efektivity nejsou dosud známy. Doposud ve světě nebyl evidován zavedený screening VPMD. Implementace screeningových opatření určité skupiny je pro zdravotní systém nákladově velice náročná. Zavedení takové strategie, která by se hypoteticky věnovala všem obyvatelům nad určitý věk jako je to například u mamografického screeningu žen nad 40 let vyžaduje podrobné ekonomické šetření. V japonské studii klinické a nákladové efektivity porovnávají incremental cost-effectiveness ratio (ICER) u screenované a nescreenované skupiny s japonskou ochotou platit. Kde i přes výraznou klinickou efektivitu je namodelovaný screeningový program spíše nákladově neefektivní [49]. Nákladová efektivita v každé zemi se však liší s měnící se prahovou hodnotou ochoty platit za zdravotní péči v dané zemi. Proto jsou výsledky farmakoekonomických analýz a modelování zkoumaných intervencí relevantní pro určitou zemi pouze pokud se použijí náklady na intervenci a alternativy intervence aplikované ve zdravotnickém systému dané země. Neúplnost těchto dat pak komplikuje stanovení jisté efektivity [48, 49, 50, 51].

Autor	Rok/Země	Název studie	Model	Populace	Hodnocená strategie	Typ analýzy	Výsledek
Hiroshi Tamura a spol.	2015/ Japonsko	The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Markov Modeling Study	Markovův model, rozhodovací stromy	45-90 let	Screeningová skupina každých 5 let/ vs skupina osob bez screeningu	CEA/CUA	ICER=46,470 USD/QALY \approx WTP v Japonsku
Christina K.W. Chan a spol.	2015/Čína	Cost-Effectiveness of Screening for Intermediate Age-Related Macular Degeneration during Diabetic Retinopathy Screening	Markovův model	pacienti s DR, 50 let a starší	Screening pacientů docházejících na screening DR spojené se screeningem VPMD	CEA/CUA	ICER=12 712 USD/ QALY, pod hranicí WTP, vysoce efektivní
J. Karnon a spol.	2008/VB	A Hybrid Cohort Individual Sampling Natural History Model of Age-Related Macular Degeneration: Assessing the Cost-Effectiveness of Screening Using Probabilistic Calibration	Hybridní individuální kohortův model	60 let a více	Roční screening osob nad 60 let	CEA/CUA	ICER= £30,000 /QALY, nákladově efektivní pouze s 20% pravděpodobností
Laura Bojke a spol.	2007/VB	Identifying Research Priorities: The Value of Information Associated with Repeat Screening for Age-Related Macular Degeneration	Markovův model	50 let a více	Screening AMD pomocí Amslerovy mřížky léčbou (PDT) ve srovnání se 2 alternativami: PDT bez screeningu (vlastní doporučení) a bez screeningu nebo léčby	CEA	Cost-effectiveness uncertainty

Tabulka 2.9:Přehled zahraničních studií zkoumajících screening VPMD [48, 49,50, 51]

3 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce je nákladová analýza implementace pravidelného screeningového programu pro stárnoucí populaci za účelem včasného odhalení prvních známek projevu VPMD. Dále pak tvorba analytického modelu a dosadit je do rozhodovacího stromu a Markovova modelu. Pro splnění hlavních cílů bylo potřeba nejprve splnit dílčí kroky:

- seznámit se s problematikou stárnoucí populace a ztrátou zraku,
- seznámit se s diagnostikou a léčbou VPMD,
- seznámit se s trendem screeningových programů
- určit klíčové parametry pro dosažení do rozhodovacího Markovova stromu
- tvorba Markovova modelu pro screening/bez screeningu VPMD v ČR.

Z nabytých znalostí se může přistoupit k tvorbě postupu a implementací na model. Důležitým kritériem byla volba dat do modelu. U některých zvolených dat se vycházelo z publikovaných relevantních studií např. klinická data bylo možné v rámci přenositelnosti převzít ze zahraničních studií. Nákladová data byla čerpána z lokálních publikací ale i zahraničních kalkulovaných odhadů pro Českou republiku.

4 Metody

V této kapitole se budeme zabývat stručným shrnutím a popisem jednotlivých dílčích metod pro účely modelování v oblasti rozhodování o přijetí určité zdravotnické intervence či procesu. V našem případě konkrétně uvažujeme implementaci screeningu VPMD v České republice. Nejprve bylo stanoveno obecné modelovací schéma a seznámení se analytickými metodami modelování. Metodická oblast je dále doplněna o popis sběru jednotlivých parametrů a definici použité nákladové analýzy. Na závěr metodického postupu byla vybrána relevantní analýza nejistoty.

„Každé farmakoekonomické hodnocení musí být strukturované tak, aby bylo možné zhodnotit jeho metodiku a postupy, které byly při hodnocení nákladů a přínosů uplatněny. Mezi obecné struktury každého farmakoekonomického hodnocení patří:

- cíl farmakoekonomického hodnocení (otázka)
- perspektiva hodnocení
- výběr vhodného typu a metodiky farmakoekonomického hodnocení, výběr výsledného parametru přínosu
- cílová populace
- popis hodnocené a srovnávané intervence
- výběr srovnávané intervence (komparátor)
- časový horizont hodnocení

Vlastní provedení farmakoekonomického hodnocení pak zahrnuje:

- oddělené vyjádření nákladů a přínosů a jejich případná diskotance
- určení výsledku farmakoekonomického hodnocení
- nejistota výsledku (analýza citlivosti)
- závěr a interpretace výsledků“ [44]

4.1 Kritéria farmakoekonomického hodnocení

Následující farmakoekonomická analýza hodnocení klinické a nákladové efektivity plošného screeningu pro včasné zachycení Věkem podmíněné makulární degenerace disponuje odpovídajícím rozdělením strukturních bodů analýzy, jak doporučuje Státní ústav pro kontrolu léčiv. Strukturní body shrnuté v Tabulce 4.1 níže jsou dále jednotlivě rozvedeny [44].

Tabulka 4.1: Přehled struktury farmakoeconomické analýzy screeningu VPMD

Problém / cíl hodnocení	Vyhodnotit klinickou a nákladovou efektivitu screeningu VPMD v ČR
Intervence/ komparátory	Screeningová strategie s 5letou frekvencí návštěv/ dosavadní nescreenování osob
Cílová populace	Populace osob v ČR nad 50 let
Přínos	Snížení počtu oslepnutí a zvýšení QALY
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	50-90 let
Typ hodnocení	CUA

Cíl hodnocení. Na počátku každé analýzy je třeba si specifikovat a detailně popsat problém, který bude analyzován. V tomto případě je cílem hodnocení objektivně zhodnotit nákladovou i klinickou efektivitu implementace plošného screeningového programu osob nad 50 let pro včasný záchyt VPMD v České republice a snížení ekonomických a klinických následků zanedbání stavu pacientem. Jestliže rozhodovací problém řeší komplexní problematiku, je vhodné konzultovat i s experty z oboru, kterých se problematika týká a rozumí jí. Problematika léčby VPMD byla konzultována s oftalmoložkou MUDr. Evou Musilovou s dlouholetou oftalmologickou praxí [44].

Intervence a komparátor. Nová navrhovaná zdravotnická technologie či postup se označuje jako hodnocená intervence. Zkoumanou intervencí je zavedení plošného screenování české populace nad 50 let za účelem co nejvčasnějšího odhalení prvotních symptomů VPMD či jiných očních změn projevujících se na oku vlivem stárnutí. Srovnávaná intervence (komparátor) je terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii jeho léčby. Jako komparátor byla zvolena aktuální strategie diagnostiky a léčby VPMD spoléhající na odpovědnost pacientů docházet na doporučené pravidelné oční kontroly.

Cílová populace. Jako cílová populace je definována populace pacientů v podmínkách klinické praxe, kteří jsou uvažováni jako příjemci hodnocené intervence. Celosvětové studie zabývající se prevalencí VPMD označují jako nejohroženější skupinu osoby starší 50 let, u kterých se již začínají objevovat první prodromální příznaky. Populace obyvatel v České republice starších 50 let činila (k roku 2017) 3 989 353 osob s pozorovaným zvyšujícím se trendem [33, 44].

Perspektiva. Perspektivou pro hodnocení je označováno hledisko, ze kterého byly hodnoceny náklady a přínosy hodnocené a srovnávané intervence. Platí zde, že se zahrnují jen ty náklady, které se skutečně vztahují k dané perspektivě. Uvažovanými

perspektivami v tomto případě mohou být perspektiva plátce zdravotního pojištění, ale zmíněná bude z hlediska přímých nezdravotnických nákladů i perspektiva pacienta. Volba správné perspektivy je pro závěry hodnocení podstatná, jelikož klinické výstupy z intervence mohou být sice stejné, ale z nákladového pohledu vychází intervence pro každého aktéra zcela jinak [44].

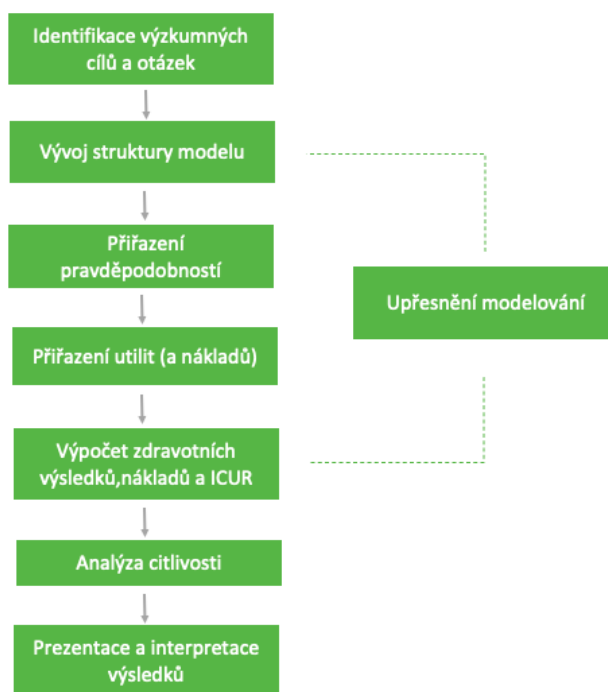
Přínos. Hodnocení farmakoekonomické analýzy se zabývá hodnocením nákladů ale i přínosů. Přínosem se v HTA označuje klinický efekt nové intervence. Očekávaným přínosem při zavedení screeningu je z klinického hlediska získaná kvalita života či snížení počtu oslepnutí [44].

Časový horizont. Časovým horizontem chápeme dobu, po kterou jsou hodnoceny současně náklady a přínosy spojené s onemocněním a jeho léčbou. Abychom prokázaly spolehlivé a odůvodněné závěry týkající se hodnocení nákladů a přínosů porovnávaných intervencí měl by být časový horizont dostatečně dlouhý. Časový horizont by měl korespondovat s délkou trvání onemocnění, který bude u chronického onemocnění delší než u akutního onemocnění. V případě VPMD, která se v určitém věku manifestuje a její příznaky a následky mohou přetrvávat až do pacientovi smrti byl zvolen dlouhodobý horizont 40 let uvažující ukončení screeningu v 90 letech [44].

Typ vybraného hodnocení. Pro výběr metodiky hodnocení lze vycházet z několika se nabízejících nákladových analýz. Výběr by měl být proveden s ohledem na typ zjištěných dat, které budou do analýzy vstupovat. V případě prokázání rozdílných nákladů i rozdílných klinických efektů u hodnocené intervence a komparátoru se rozhoduje mezi Cost-effectines analýzou a Cost-utility analýzou, případně Cost-benefit analýzou. CEA porovnává náklady v monetárních (peněžních) jednotkách a efektech v jejich přirozených jednotkách. Klinické studie zkoumající VPMD obecně sjednocovaly přínosy vyjádřené jednotným parametrem QALY. Ten bývá ve farmakoekonomickém hodnocení nejvíce preferován, a tudíž byla jako metoda pro vyhodnocení modelových dat zvolena Cost-utility analýza, kdy užitek tedy klinický efekt měříme v (přepočtených) letech života v plné kvalitě [44, 52].

4.2 Průběh modelování

Před vytvořením modelu je potřeba si ujasnit povahu zvažovaného problému a cíle projektu. Je důležité si určit, co se bude modelovat a jaké výstupy se získají resp., jaká odpověď se očekává od modelu. Tato fáze zahrnuje ujasnění si toho, jaké alternativy budou posuzovány, které populace jsou pro analýzu relevantní a z jaké perspektivy je problém posuzován, jaké kategorie nákladů souvisí s intervencemi a v průběhu jakého časového horizontu problém zkoumáme. Ve vztahu k výzkumné otázce je vyvinuta a ověřena modelová struktura, ke které jsou připojeny údaje o zdravotních výsledcích a nákladech, jsou vypočítávány očekávané náklady a zdravotní výsledky, je zkoumána robustnost výsledků a důsledky výsledky jsou interpretovány. Jednotlivé kroky a jejich posloupnost v modelování farmakoekonomické analýzy můžeme pozorovat v diagramu viz Obrázek 4.1.



Obrázek 4.1: Schéma postupu modelování [53]

4.3 Analytické modelovací metody

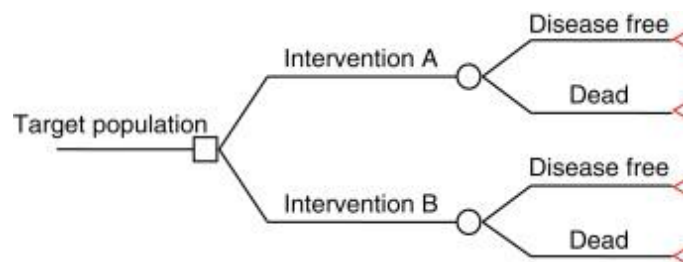
Z analýzy současného stavu bylo zjištěno, že ve farmakoekonomickém hodnocení je široce používáno několik rozhodovacích analytických modelů, mezi nimiž se nejčastěji používají rozhodovací stromy a Markovovy modely. Tyto metody budou v následujících podkapitolách.

4.3.1 Rozhodovací stromy

Jako nejjednodušší forma modelovací techniky byla pro ekonomické hodnocení vyvinuta analýza rozhodovacích stromů. Často se využívá pro krátkodobá onemocnění nebo neopakující se stavy (komplikace); případně jako počátek/ úvod složitějších modelací.

Rozhodovací strom je analytický nástroj pro podporu rozhodování jednoduchých problémů, který využívá graficky vizuální stromový model rozhodnutí a jejich možných důsledků, včetně výsledků náhodných událostí, nákladů na zdroje, a utilit. Je to jeden ze způsobů, jak zobrazit algoritmus, který obsahuje pouze podmíněné kontrolní příkazy. Jeho grafická podoba má ustálenou strukturu a zvyklosti pro označení primárního rozhodovacího problému, variant a přínosů z každé varianty. Varianty jsou doplněny pravděpodobnostmi a očekávanými přínosy. Vytváření stromů se řídí hierarchickými pravidly pro vznik stromové struktury. Ve struktuře existují tři typů uzlů dle druhů událostí [52]:

- Rozhodovací uzly – reprezentované čtverci
- Uzly náhody – reprezentované kruhy
- Koncové uzly – reprezentované trojúhelníky



Obrázek 4.2: Příklad uzlů a větví rozhodovacího stromu [54]

Rozhodovací uzel (tzv. decision node) staví tvůrce stromu před rozhodnutí o volbě, pro kterou událost se rozhodne. Jednotlivé uzly jsou propojeny větvemi zobrazující možnosti, které mohou po rozhodnutí nastat. Jednotlivé větve představují jednu z možných alternativ, které můžou nastat. Tyto alternativy musí být vzájemně vylučitelné. Pokud se zvolí jedna alternativa, ostatní již nelze vybrat. V situačním uzlu (tzv. event node) se rozhodující dozví o vzniku události. Hrany vycházející ze situačního uzlu vyobrazují náhodné alternativy vyskytující se s určitou pravděpodobností. Poslední uzel, terminální (tzv. terminal node) je uzel koncový. Představuje konečný výsledek kombinace rozhodnutí a událostí [52].

Rozhodovací stromy předkládají sled možných událostí, kdy je každé z nich přiřazena pravděpodobnost. Každá cesta skrz rozhodovací strom ukazuje jeden možný sled událostí pravděpodobnosti a rozhodování. Hodnotu každého možného řetězce událostí lze tudíž vypočítat a každý výsledek zvážit oproti pravděpodobnosti jejího uskutečnění. Rozhodovací stromy jsou užitečné pro problémy s krátkým časovým horizontem, kde je odhad výsledků jednoduchý. Modely s přechody stavů jsou naopak užitečné pro problémy s delšími časovými rámci nebo v případě, že se pravděpodobnost v průběhu času mění [52, 54].

Mezi nástroji na podporu rozhodování mají i rozhodovací stromy své výhody a nevýhody.

Výhody rozhodovacích stromů:

- Jsou snadno pochopitelné a interpretovatelné.
- Mají hodnotu i při malém množství tvrdých dat. Důležité poznatky lze získat na základě odborníků popisujících situaci (její alternativy, pravděpodobnosti a náklady) a jejich preference pro výsledky.
- Pomáhají určit nejhorší, nejlepší a očekávané hodnoty pro různé scénáře
- Generují rychlou odpověď
- Lze kombinovat s jinými rozhodovacími technikami.

Nevýhody rozhodovacích stromů:

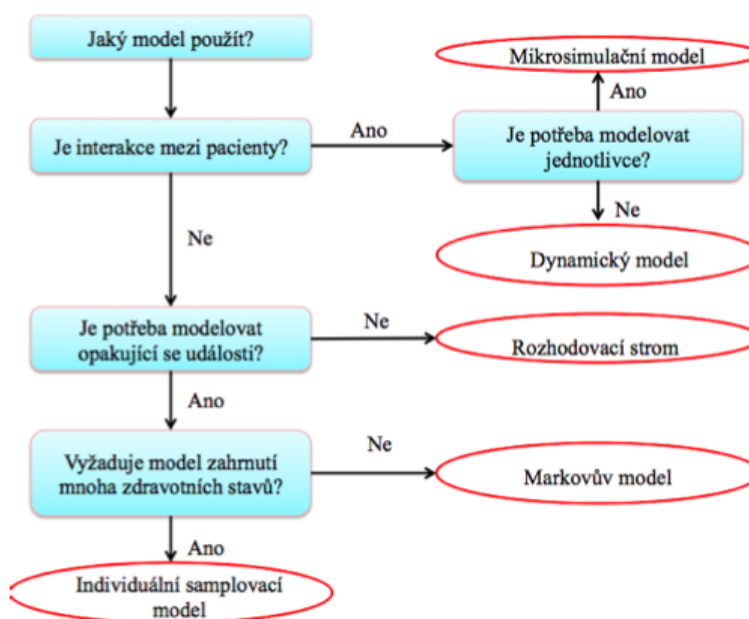
- Jsou nestabilní, což znamená, že malá změna dat může vést k velké změně ve struktuře optimálního rozhodovacího stromu.
- Často jsou relativně nepřesné.
- Pro data zahrnující kategorické proměnné s různým počtem úrovní je získávání informací v rozhodovacích stromech zkrácené ve prospěch těchto atributů s více úrovněmi.
- Výpočty mohou být velmi složité, zejména pokud je mnoho hodnot nejistých a / nebo pokud je spojeno mnoho výsledků.
- Jsou nepraktické pro opakující se události

Rozhodovací stromy lze považovat za velmi účinný nástroj, který nachází využití nejen v rozhodovací analýze, nicméně musí být uvážena podmínka správného využití a dodržení určitých pravidel, které ošetří a minimalizují nevýhody rozhodovacích stromů [52].

4.3.2 Markovovy modely

Existují 3 základní typy modelů, resp. přístupy, které jsou využívány pro komplexní a dlouhodobé hodnocení zdravotních komplikací:

- 1) **Modely pracující se zdravotními stavy** – Konceptem těchto modelů je příslušné zjednodušení průběhu onemocnění/ zdravotních komplikací na jednotlivé zdravotní stavy (health states). Nejčastěji se jedná o Markovovy kohortové modely.
- 2) **Discrete event simulation; DES (mikrosimulace)** - Discrete event simulace jsou simulace operující s událostmi, které se objevují v určitých okamžicích a způsobují přeměnu jednoho stavu na druhý. Modelace typu mikrosimulace pracuje na úrovni každého pacienta s flexibilním časovým obdobím tzv. time-to event. Modely jsou více výstižné v popisu jednotlivé interakce mezi pacienty, populací a prostředím. Metoda je složitější a náročnější na vstupní data a software.
- 3) **Dynamic Transmission model** - Dynamické modely jsou populačními modely hodnotící většinou vývoj infekčních onemocnění, způsoby nákazy a přenosu infekce v populaci či preventivní programy [54]



Obrázek 4.3: Postup výběru vhodného typu modelu [55]

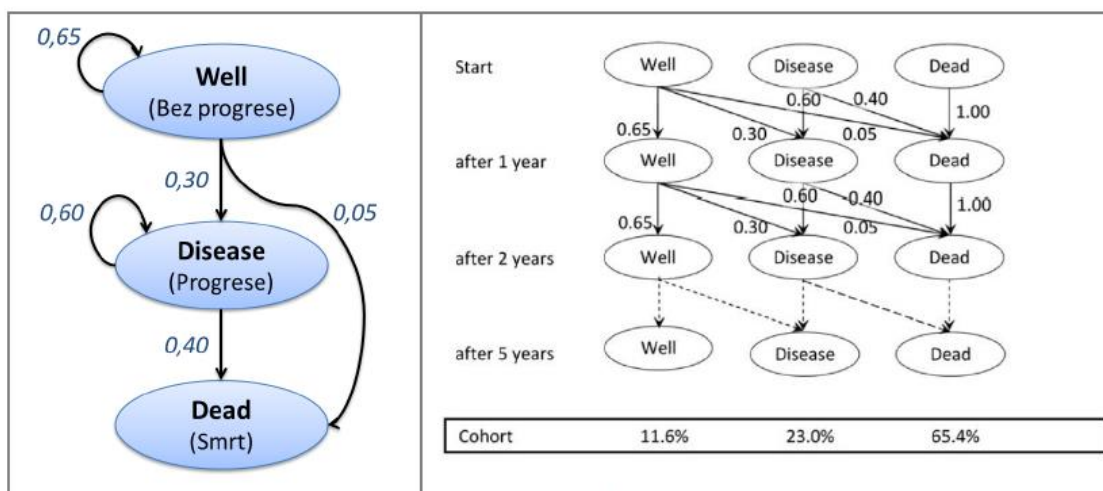
Dilema, zda přijmout nebo nepřijmout nový lék, metodu či diagnostický postup (screening) má jednoduchou odpověď, jestli-že metoda přináší větší zdravotní zisk než konkurenční alternativy při nižších nákladech. Naopak, pokud je nový postup účinnější, ale dražší než konkurenční alternativy, lékaři a tvůrci rozhodnutí musí zkoumat, zda nový postup poskytuje tzv. „dobrou hodnotu za peníze“. K tomuto účelu slouží studie využívající Markovovy modely.

Markovův model je analytický rámec, který popisuje opakující se události, ke kterým dochází po dlouhou dobu. Široce se používá ve studiích nákladové efektivity. Markovův model byl opakovaně používán k hodnocení nákladové efektivity strategií pro léčbu nebo prevenci různých oftalmologických onemocnění a je proto zlatou standardní metodou pro takové ekonomické hodnocení. Markovovy modely používají chorobné stavy k reprezentaci všech možných důsledků zájmové intervence. Jedná se o vzájemně se vylučující stavy, takže každý jednotlivec zastoupený v modelu může být v daném okamžiku v jednom a pouze jednom z těchto chorobných stavů. Jednotlivci se pohybují („přecházejí“) mezi chorobnými stavy, protože se jejich stav v průběhu času mění (time-dependent probability). Samotný čas je považován za diskrétní časová období nazývaná „cykly“ (obvykle určitý počet týdnů nebo měsíců) a pohyby z jednoho chorobného stavu do druhého (v následujícím časovém období) jsou zastoupeny jako „pravděpodobnosti přechodu“. Pravděpodobnost vycházející z každého stavu musí být vždy rovna 1,0, kdy tento předpoklad zaručuje, že se pacienti z modelu „neztrácí, resp. nepřibývají“. Příklad rozdělení pravděpodobností lze pozorovat v Tabulce 4.2. [45, 54].

Tabulka 4.2: Hypotetický příklad určení přechodových pravděpodobností [54]

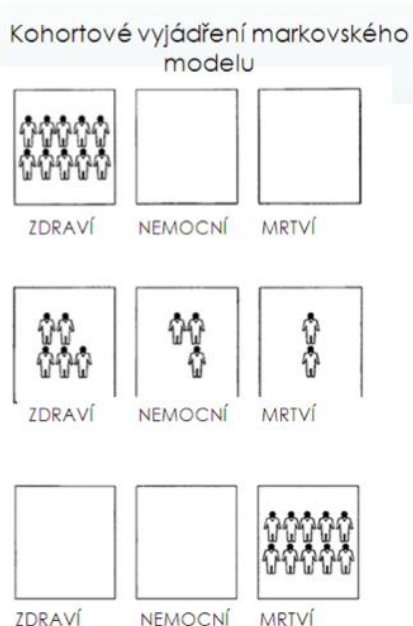
		DO STAVU:			<i>kontrola</i>
		Bez progrese	Progrese	Úmrtí	
ZE STAVU:	Bez progrese	0.65	0.30	0.05	<i>1.00</i>
	Progrese		0.60	0.40	<i>1.00</i>
	Úmrtí		0	1	<i>1.00</i>

Příklady zdravotních stavů, které by mohly být zahrnuty do jednoduchého Markovova modelu pro libovolnou intervenci viz stavy na Obrázku 4.5 vlevo jsou: *zdravý, nemocný(progrese) a mrtvý*. Jakým způsobem Markovův model počítá podíl pacientův příslušných zdravotních stavech v čase (v cyklech), konkrétně pak v 5letém horizontu můžeme vidět na Obrázku 4.5 vpravo [54].



Obrázek 4.4: Příklad Markovových stavů a cyklů s pravděpodobnostmi přechodu [54]

Čas strávený v každém chorobném stavu na jeden modelový cyklus (a přechody mezi stavy) je spojen s nákladem a zdravotním výsledkem. Náklady a zdravotní výsledky jsou agregovány pro tzv. *modelovou kohortu pacientů* v následujících cyklech, aby poskytly shrnutí kohortové zkušenosti, které lze porovnat s agregovanou zkušeností podobné kohorty, která dostává jinou (komparativní) intervenci pro stejný stav [54].



Obrázek 4.5: Příklad kohorty modelování [54]

V rámci konstrukce Markovových kohortových modelů existuje několik kroků:

1. Výběr zdravotních stavů, které nejlépe popisují onemocnění a výsledek modelovaných intervencí (health states) - konkrétní zdravotní stavy a jejich počet

je závislý na komplexnosti onemocnění, resp. hodnocené a komparované technologie a je třeba pamatovat na to, aby se jednotlivé stavy mezi sebou odlišovaly i co se týče nákladů a výnosů (outcomes)

2. **Určení směru přechodu mezi těmito zdravotními stavy (transition)** - pro usnadnění si lze za tímto účelem vytvořit tabulky přechodových pravděpodobností Z příslušného stavu DO příslušného stavu viz Tabulka 4.2.
3. **Výběr délky cyklu a celkového počtu cyklů, tedy časového horizontu** - časový horizont by měl být adekvátní k povaze onemocnění. V dnešní době je v rámci zdravotně ekonomického hodnocení již zcela jednoznačná preference celoživotního pohledu na dané onemocnění.
4. **Určení pravděpodobností změny zdravotních stavů (transition probabilities)** - zdrojem pro tyto údaje bývají samotné randomizované klinické studie, resp. meta-analýzy či nepřímá srovnání nejlépe z dané země pro kterou je model konstruován, případně pak přenesená klinická data z jiných zemí.
5. **Pro každý zdravotní stav identifikovat náklady a přínosy (outcomes)** - při tvorbě koncepce Markovova modelu a jednotlivých zdravotních stavů je třeba pamatovat na to, aby tyto stavy mohly být popsány s ohledem na jejich nákladovost a přínosy (outcomes) – nejčastěji pomocí výše kvality života (QoL) [54].

Po vytvoření hypotetického modelu dochází ke sběru dostupných dat. Je třeba si uvědomit, která data můžeme čerpat ze studií jiných zemí, tedy jsou přenositelná a která data musíme zajistit přímo pro danou populaci v dané zemi, data nepřenositelná.

Na závěr podkapitoly je v Tabulce 4.3 níže uvedeno stručné shrnutí výhod a nevýhod Markovových modelů v oblasti hodnocení zdravotnických technologií (Health Technology Assessment).

Tabulka 4.3: Přehled výhod a nevýhod Markovových modelů

Výhody v HTA	Nevýhody v HTA
Zachycení opakujících se událostí	Zjednodušené přechody mezi cykly
Zachycení delšího časového horizontu	
Modelování komplexních nemocí	
Riziko událostí nezávisí na předchozích stavech	

4.3.3 TreeAge Pro

Očekávané zdravotní výsledky a náklady se počítají samostatně postupem označovaným jako „folding back“. Proces skládání zpět obvykle zahrnuje velké množství multiplikace a sčítání a je obtížné ho řešit ručně. Pro výpočet očekávaných výsledků byly připraveny všechny potřebné podklady a licenci softwaru obstaral vedoucí diplomové práce. Toto skládání je zpracováno v jednoduchém rozhodovacím stromě. Očekávané

zdravotní výsledky náhodného uzlu jsou součtem produktů zdravotnických služeb v každé větvi vynásobených pravděpodobnostmi této větve. Očekávané výstupy rozhodovacího uzlu se rovnají uzlu s nejvyšší větví. Je třeba provést přírůstkové analýzy zdravotních výsledků a nákladů a měly by se vypočítat přírůstkové poměry nákladů a efektivity/užitku (ICER/ICUR).

4.4 Metody sběru dat

Meta-analýzy klinických studií a pozorovacích studií, matematické modely a znalecké posudky jsou považovány za nejvalidnější zdroje čerpání dat pro vytváření Markovových modelů. Odhady z randomizovaných studií a jednotlivých studií mají vyšší platnost a jsou tudíž i upřednostňovány před odhady pravděpodobností z pozorovacích studií. Pro účel modelování musí být dodržována pravidla přenositelnosti dat. Jako přenositelná data se považují výsledky klinických a empirických studií. Co naopak nelze přenášet, jsou data nákladová, která se v jednotlivých zemích mohou značně lišit. Data pro účel modelování v praktické části byla sbírána pomocí metody analýzy sekundárních dat, která vychází ze zpracování již existujících dat odborných publikací, výstupů, výzkumných projektů, výročních zpráv a jiných. U zdrojů je důležité si ověřit jejich relevantnost, aby nedocházelo k přebírání dat z tzv. predátorských publikací. Klinická data byla v tomto případě převzata v rámci přenositelnosti ze zahraničních studií především Anglie, Číny a Japonska. Nákladová data byla čerpána z lokálních zdrojů v České republice.

4.5 Metody kalkulace nákladů

Obecně jsou náklady ve zdravotnictví klasifikovány jako přímé, nepřímé a nehmotné. Platí, že náklady, které vstupují do studie, jsou odvozeny od perspektivy analýzy. Po konzultacích s expertem ohledně možnostech a postupech léčby VPMD v České republice s ohledem na možnosti léčby celosvětově, doloženo světovými studii probíhaly kalkulace nákladů jednotlivým stavům VPMD, jež se výrazně liší z perspektivy plátce, tedy zdravotní pojišťovny a perspektivy pacienta. Relevantními náklady v této analýze jsou především přímé náklady. Medicínské přímé náklady – všechny náklady, které jsou vynakládány ze zdravotního pojištění na diagnostiku a léčbu předmětného onemocnění. Jsou to zpravidla náklady na léčbu hodnocenou/srovnávanou intervencí, náklady na diagnostiku, náklady na hospitalizaci, náklady na léčbu asociovaných onemocnění, komplikací nebo příhod apod. Přímé nezdravotnické náklady obsahují náklady na transport pacientů a výdaje pacientů, tzv. out of pocket money. Ty zahrnují platbu pacienta u lékaře, náklady na dopravu k lékaři, platby za léky a zdravotnické prostředky atd. Z důvodu přílišné komplexnosti nepřímých nákladů nebyly ve výsledcích této analýzy zohledněny i přes respektování jejich významné role na celkový stav nákladnosti onemocnění.

Zvolené náklady je třeba v čase diskontovat neboli upravit náklady a přínosy na současnou tržní hodnotu. V českém prostředí se obvykle diskontuje diskontní sazbou 3 % ročně pro náklady a přínosy. V případě, že je časový horizont studie delší než 1 rok výše diskontní sazby během dlouhodobých časových horizontů (např. celoživotních) hraje významnou roli. Diskontace se tak může značně promítnout ve výsledcích hodnocení. Pokud je použita jiná míra diskontace nebo není-li použita vůbec, musí autor analýzy tento fakt řádně odůvodnit. Vztah pro diskontaci lze určit ze vztahu:

$$PV = \sum_{t=1}^N \frac{F}{(1+r)^t} \quad (1)$$

kde PV je současná hodnota (Kč), F hodnota nákladů v roce t (Kč), r je meziroční diskontní sazba, t časové období od 1 do N (roky), N je maximální vyšetřovaná doba (roky) [52].

4.6 Metody hodnocení

Agregovaná data vstupující do modelu budou dále vyhodnoceny v softwaru TreeAge Pro pomocí nákladové analýzy a analýzy nejistoty. Metodiky jednotlivých analýz jsou popsány níže.

4.6.1 Cost-utility analýza

Cost utility analýza (CUA) neboli Analýza nákladů a užítku je typem ekonomické analýzy pro hodnocení zdravotnických prostředků, kdy výstupy a přínosy srovnávaných technologií jsou v tomto případě měřeny jednotkou vycházející z užítku pro pacienta. Užitek zde vystihuje subjektivně vnímaný stupeň pohody pacienta, který prožívá v daném období a tato pacientova preference se promítne v přínosech ve formě QALY[23, 52].

Jediný doporučený parametr kombinující délku a kvalitu života, QALY, získáme vyhodnocením terapeutického účinku spočívajícího v prodloužení délky a zlepšení kvality života. QALY samozřejmě bývá používáno i v případě, že terapie nemá vliv na délku života, ale pouze na jeho kvalitu. K vyjádření pouze kvality života se používají nástroje utility. Potom je výše QALY dána pouze změnou hodnoty utility v čase (v průběhu terapie apod.). Kvalita života může být měřena obecnými dotazníky nebo dotazníkem specifickým pro dané onemocnění (dotazníky pro kvalitu života ovlivněnou oční nemocí). Hodnoty utilit a následných QALY jdou data přenositelná. V případě hodnocení screeningových programů je možné použít k prokázání účinnosti i jiné prostředky nežli dotazníky, například redukci slepoty/mortality oproti strategii bez screeningu, jak bylo použito v některých ze zahraničních studií [23, 52].

K výslednému porovnání nákladů a přínosu se využívá i koeficient ICUR (incremental cost-utility ratio, poměr inkrementálních přínosů a nákladů). Jedná se o obdobný parametr jako u analýzy nákladové efektivity ICER. Efekt je však u ICURu vyjádřený pomocí kvality života QALY. ICUR poté vyjadřuje množství monetárních

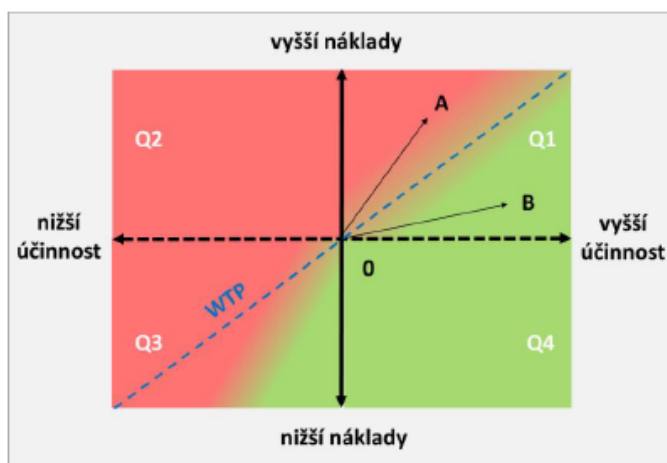
jednotek, které je potřeba vynaložit pro získání jednoho QALY. Pomocí vzorce je definován jako:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta QALY} = \frac{C2-C1}{QALY2-QALY1} \quad (2)$$

kde C2 jsou náklady zkoumané intervence v Kč, C1 náklady komparátoru v Kč, QALY2 efekty intervence v QALY a QALY1 efekty komparátoru [23, 52].

Při srovnávání dvou technologií se pak nová technologie může přijmout, pokud její ICUR/ICER není vyšší než určitá prahová hodnota. Jako prahová hodnota se dle WHO používá trojnásobek HDP či míra ochoty platit (willingnes to pay, WTP), která je v každé zemi jiná. WTP je částka, kterou je jedinec ochoten zaplatit za obdržení přínosu nebo vyhnutí se ztrátě a vyjadřuje tak jeho preference. Prahová hodnota nákladové efektivity pro Českou republiku nebyla oficiálně stanovena, nicméně na odborných fórech se mluví o smysluplné hranici trojnásobku HDP na hlavu, což je v současné době kolem 1,1 milionu Kč na 1 QALY [1, 23].

Výsledný ICUR v grafu na Obrázku 4.7 níže představuje číslo, které se vyskytuje v jednom ze čtyř kvadrantů (Q1 – Q4). Jednotlivé barevné odstíny grafu představují pravděpodobnost, se kterou je hodnocená intervence označena jako nákladově



WTP; Willingness to pay (hranice ochoty platit za příslušný přidatý outcome nové terapie)
 Q1 – Q4; jednotlivé kvadranty, kde se může směrnice přímky reflektující výši ICER vyskytovat
 A; směrnice přímky (= výše ICER) pro porovnání intervence A vs. 0 (zde nad uvedenou hranicí WTP)
 B; směrnice přímky (= výše ICER) pro porovnání intervence B vs. 0 (zde pod uvedenou hranicí WTP)

Obrázek 4.6: Graf interpretace ICERu s uvažováním WTP [54]

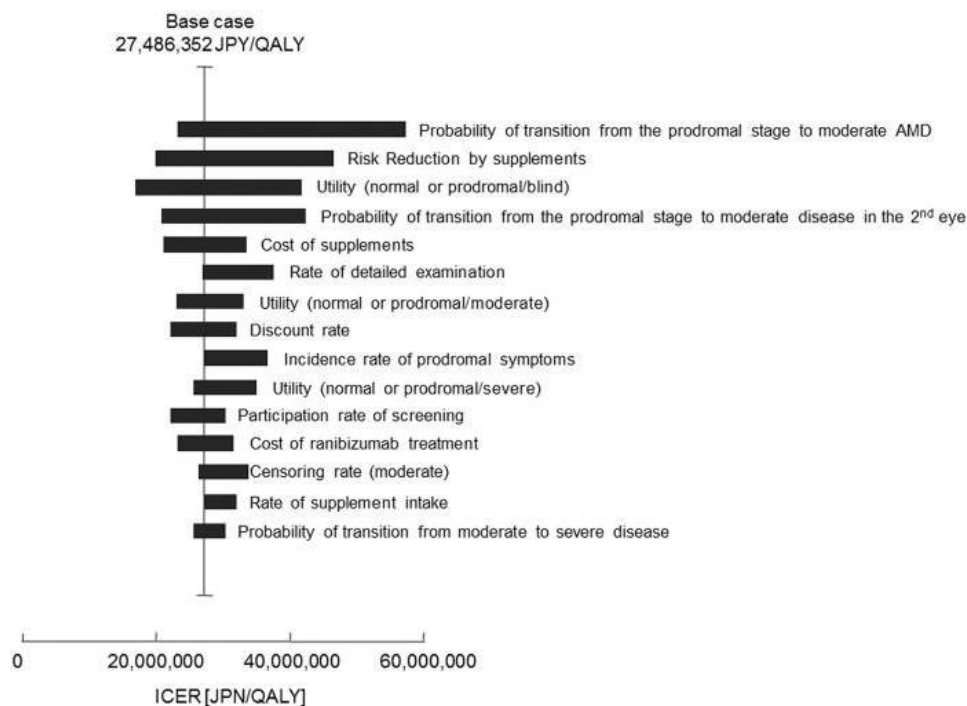
efektivní/neefektivní. V zelených polích lze očekávat pozitivní hodnocení, naopak pole červená představují spíše odmítnutí/ nedoporučení nové intervence. Jak je patrné, jednotlivé barevné přechody (přijetí/odmítnutí) jsou rozděleny přímkou WTP [54].

4.6.2 Senzitivní analýza

Analýza senzitivity je postup, který analyzuje (identifikuje) zdroje nepřesnosti a nejistoty ve farmakoekonomickém hodnocení a následně je kvantifikuje a prověřuje jejich vliv na hodnotu výsledku farmakoekonomického hodnocení. Účelem analýzy senzitivity je posoudit, zda jsou výsledky v základním scénáři spolehlivé (robustní), nebo že jsou výsledky velmi nejisté. Teprve na základě výsledků analýzy senzitivity lze činit odůvodněné závěry o nákladové efektivitě hodnocené intervence. Základními typy nejistoty ve farmakoekonomickém hodnocení jsou:

- **parametrická nejistota** – jde o nejistotu všech proměnlivých vstupních parametrů, jako je účinnost a bezpečnost, velikost nákladů, hodnoty utility atd.
- **metodická nejistota** – jde o nejistotu použitého postupu ve farmakoekonomickém hodnocení, jako je použití různého typu analýzy, designem modelu, nejistota daná různým způsobem extrapolace dat z podkladové studie atd [44].

Existuje několik typů analýz citlivosti. Nejjednodušším typem je jednocestná analýza, kdy je měněn je vždy jen jeden nezávislý parametr nebo postup, ve kterém existuje nejistota. Výsledek jednocestné analýzy je následně možno vyjádřit v diagramu sestupně tzv. tornádovým grafem viz příklad grafu senzitivní analýzy 15 různých parametrů z Japonské studie modelování screeningu VPMD na Obrázku 4.8.

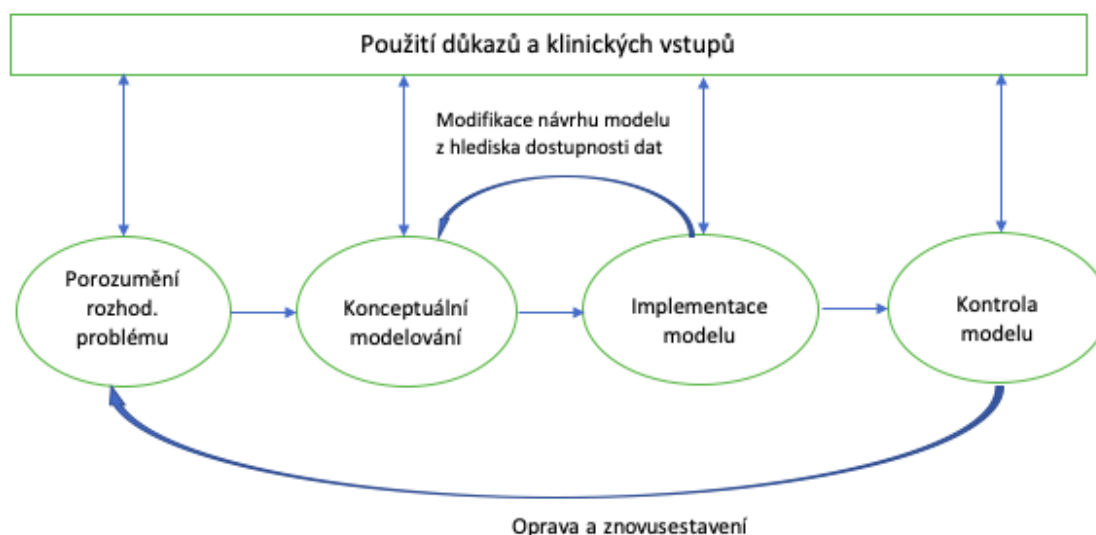


Obrázek 4.7: Tornádo graf jednocestné senzitivní analýzy [49]

5 Výsledky

5.1 Postup modelování

Jednotlivé kroky ve vytváření modelu, parametry do něj vstupující, limity modelu a výstupy modelu popisují podkapitoly níže. Obecný diagram procesu vývoje modelu lze vidět na Obrázku 5.1.



Obrázek 5.1: Schéma procesu modelování [56]

5.1.1 Konstrukce rozhodovacího stromu

V této studii byl strom vytvořen a analyzován pomocí produktu TreeAge Pro (licence – vedoucí práce) k automatizovanému vytvoření detailního Markovova modelu se všemi přechody a následné analýze. Rozhodovací strom byl použit k rozdělení kohorty osob starších 50 let na skupinu osob, které podstoupily oftalmologické vyšetření (screenovaná skupina) a těch, které screening nedostávaly (nezařazená skupina). Strategie skupiny bez screeningu byla považována za reprezentativní pro současnou skutečnou praxi řízení VPMD, která zahrnuje pouze dobrovolné návštěvy u oftalmologa a případnou léčbu při absenci jiných chorobných stavů, které by oftalmologické vyšetření vyžadovaly jako například diabetes (diabetická retinopatie).

Obě skupiny byly dále ve stromu rozděleny dle prevalence výskytu na další dvě pomyslné podskupiny, a to na podskupinu bez VPMD a podskupinu s výskytem VPMD, jež dle odhadů v České republice činí 8,1 %.[33] U podskupiny s příznaky VPMD bylo uvažováno 11 stádií/stavů projevu a dále možnosti jejich zhoršení či stabilizace s určitou pravděpodobností. Pro 12 identických stavů, jak ve screenované, tak nescreenované skupině, byly do modelu TreeAge zaneseny parametry utilit, pravděpodobností a nákladů

pro každý stav zvlášť. Rozdělení podrobných 12 stavů a předpoklady jejich symptomů a subjektivních projevů jsou popsány v Tabulce 5.1 níže. Jako základní stádia na 1 oku bylo uvažováno základních 5: **no AMD**, bez jakýchkoliv příznaků; **prodromální stav (prodromal)** oka je označován výskyt prvních drúz čili první mírně progresivní příznaky VPMD. Za **střední stav (moderate AMD)** je považována rozvinutá suchá forma VPMD, kterou pacient již může při zhoršeném visu (VA: 0,5–0,9) zaznamenat a přikládat původ zhoršení jeho korekce a stále tedy nemoc zanedbávat. Vlhká forma degenerace makuly nastupuje po suché formě dochází, k již prudkému zhoršení zrakových funkcí a v této fázi si už nelze nemoci nevšimnout. Vizus a centrální vidění je značně ovlivněno (VA: 0,1–0,4). Toto stádium VPMD je v modelu označeno jako **pokročilý stav (severe AMD)**. Nejhorším stadiem je pak označen stav **slepota (blindness)** s VA < 0,1 [49].

Tabulka 5.1: Popis projevů a indikace léčebných prostředků jednotlivých stavů

Stádium VPMD	Popis stavu bez screeningu	Popis stavu se screeningem
No AMD	nemá subjektivní příznaky	screening, bez léčby
Prodromal 1st eye	nemá subjektivní příznaky	screening+ doporučení suplementů
Prodromal both eyes	nemá subjektivní příznaky	screening+ doporučení suplementů
Moderate+prodromal	nemá subjektivní příznaky	screening+ doporučení suplementů
Moderate both eyes	obtíže se projevily+komplexní vyšetření+doporučení suplementace	screening+detaillní vyšetření+doporučení suplementů
Severe+ prodromal	dříve obtíže ignoroval/začíná léčba	screening+ začíná léčba 1.oka+doporučení suplementace
Severe+moderate	dříve obtíže ignoroval+začíná léčba	screening+ začíná léčba 1.oka+doporučení suplementace
Severe both eyes	dříve obtíže ignoroval+začíná léčba	screening+ začíná léčba obou očí
Blidness+ prodromal	slepota+ předpokládané sledování druhého oka	screening+ slepota již sledována+doporučení suplementace druhého oka
Blidness+ moderate	slepota+ předpokládané sledování druhého oka	screening+ slepota již sledována
Blidness+ severe	slepota+ předpokládané sledování druhého oka	screening+ se slepotou už diagnostikován jinde
Blindness both eyes	slepota sledována	screening+ slepota již sledována

5.1.2 Parametry vstupující do modelu

Utility

Užitkové hodnoty, charakterizující kvalitu života jednotlivce v určitém zdravotním stavu vztažené v této studii na stavy spojené s VPMD, byly převzaty ze zahraničních studie Browna [13,14]. Brown ke každému stavu VPMD přiřadil pomocí metody time trade-off (TTO) odpovídající zřakovou ostrost pacienta (VA), ve které pacient nabýval daného užitku. Užitková hodnota hůře vidícího oka vždy ovlivňovala obě oči. Tyto převzaté utility byly využity i v jiných světových studiích zabývajících se screeningem VPMD a popisem jejich stavů [13,14, 49]. Utility použité v rozhodovacím stromu nalezneme v Tabulce 5.2. Hodnoty utilit pak byly v modelu přepočteny na parametr QALY.

Tabulka 5.2: Hodnoty utilit přiřazené jednotlivým stavům VPMD dle Browna [13]

Hodnoty utilit		
	lepší oko/horší oko	U
No AMD	no AMD/ no AMD	1.00
	no AMD/ prodromal	1.00
	no AMD /moderate	0.92
	no AMD /severe	0.90
	no AMD /blindness	0.88
Prodromal	prodromal/prodromal	0.97
	prodromal/moderate	0.92
	prodromal/severe	0.90
	prodromal/blindness	0.88
Moderate AMD	moderate/moderate	0.85
	moderate/severe	0.83
	moderate/blindness	0.81
Severe AMD	severe/severe	0.57
	severe/blindness	0.40
Blindness	blindness/blindness	0.26

Pravděpodobnosti

Pravděpodobnosti přechodů jednotlivých stavů mezi sebou se liší mezi screenovanou s nescreenovanou skupinou především v počátečních stádiích nemoci, kde může dojít k včasnému zachytu a nastavení frekventovanějších prohlídek či k doporučené suplementaci antioxidanty a zpomalení progresu. Pravděpodobnosti přeměn u nescreenované skupiny indikovaly i tak větší pravděpodobnost stabilizace prodromálních a středních stavů z důvodu pomalé až 5leté progresu a vývoje těžší exudativní formy u střední VPMD a větší pravděpodobnosti zhoršení stavu u pokročilých (neovaskulárních) VPMD s rychlým projevem nástupu i v průběhu 1 roka. V pokročilých stádiích a stádiích se slepotou se již předpokládala iniciativa samotného pacienta vyhledat lékařskou pomoc vzhledem k jeho subjektivním obtížím spojených s VPMD. Screeningem se

pravděpodobnost zanedbání prvních degenerativních stavů a zhoršení předpokladatelně snižuje. Pravděpodobnosti přechodů jednotlivých stavů byly přeneseny z předchozích studií Asie i Evropy včetně studie Hisayama, Marina, Focus a Pier [49,57, 58, 59, 60].

Přechodové pravděpodobnosti dopočítané z procentuálních vyjádření zhoršení a setrvání ve stavu jsou zaznamenána u každé větve rozhodovacího stromu v Příloze A.6. Nástin dopočítávání jednotlivých pravděpodobností probíhal následovně. Prevalence VPMD je předpokládána jak u skreenované tak nescreenované skupiny stejná, dle studie v ČR 8,1 %. Podmnožina 11 stavů, ve kterých se VPMD již projevila má celkovou pravděpodobnost 0,081. Dále byla tato podmnožina rozdělena na výskyt prodromálního, středního a pokročilého stádia a výskyt slepoty u VPMD. Prevalence suché formy (střední a prodromální) je skoro 90 % zatímco vlhká (pokročilá) zaujímá zbylých skoro 10 %. Prevalence slepoty vzniklé díky VPMD dle studií Hiroshi a dalších [49] je 0,02 %. Stav se slepotou na 1 nebo obou očích tedy dohromady dávaly hodnotu 0,0002. Výskyt slepoty na obou očích zaznamená ve screenované kohortě byl nejmenší ze stavů s těžkým zrakovým postižením. V modelu se pravděpodobnost projevení subjektivních příznaků uvažovala až od projevení střední VPMD na obou očích. Poté byla předpokládána návštěva specialisty i bez screeningového programu. Tudíž pravděpodobnosti přechodu od pokročilého stavu na 1 oku byly totožné jak ve skreenované, tak nescreenované skupině. Když se VPMD vyvinula pouze v jednom oku, pravděpodobnost výskytu VPMD v neovlivněném oku byla dle literatury poměrně vysoká, 40-50 %. Pravděpodobnost výskytu VPMD ve druhém oku byla získána z literatury a použita v případech, kdy bylo ve druhém oku detekováno onemocnění prodromálního stádia [27, 33, 49].

Studie Hiroshi a spol. [49] určovala tyto přechodové pravděpodobnosti na základě dalších klinických studií, které například určily přechod z prodromálního stavu do středního (obou očí) na 2,59 %, ze středního do pokročilého na 37,79 % a pokročilého do slepoty na 19,07 %. U osob starších 45 let se dle epidemiologických studií VPMD může projevovat až u 25 %. Ostatní procenta byla převzata ze studie Hiroshi obdobně [49, 57, 58, 59, 60]. U stavů střední VPMD na obou očích se stanovila stejná procenta přechodu, jelikož se již předpokládá, že pacient si příznaků všiml a iniciativně vyhledal pomoc a započal tak léčbu. Pravděpodobnosti přechodů odhalených a zaléčených pacientů hrají velkou roli především v časných stádiích VPMD, kde Hiroshi a spol. uvádějí šanci uchování stabilního stavu bez rychlejší progresy až 95 % [49]. Pravděpodobnosti přechodů jsou znázorněny ve výsledném rozhodovacím stromě v kapitole 5.3.1.

Náklady

Kalkulace a přiřazování přímých nákladů jednotlivým stavům probíhalo na základě sjednocení postupu léčby VPMD v České republice a na perspektivě, pro kterou byly náklady vyčísleny. Nepřímé náklady zde nebyly uvažovány. Náklady zde byly uvažovány

především z perspektivy plátce, tedy zdravotní pojišťovny, ale zmíněná je i perspektiva pacienta.

Parametry vycházející ze seznamu výkonů číselníku VZP, které ovlivňovaly výpočet cen za výkony byly časy výkonů, body za výkon a minutové režijní sazby. Minutová režijní sazba je ohodnocena dle odbornosti 705 na 3,82 Kč za minutu. Body uvedené u každého výkonu představují součet všech přímých nákladů na výkon. Poslední parametr nutný k určení cen výkonů byla výše úhrady za bod. Hodnota bodu vycházela z Vyhlášky 268/2019 Sb. o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020 a pro oftalmologii představovala 0,72 Kč. Kalkulace ceny jednotlivého výkonu probíhala dle vztahu [52, 61, 62]:

$$\text{Cena výkonu} = [(\text{čas výkonu} * \text{minutová režijní sazba}) + \text{body}] * \text{hodnota bodu} \quad (3)$$

Přehled výkonů spojených s diagnostikou a léčbou VPMD lze sledovat v následující Tabulce 5.3. Analogicky byly vyčísleny i náklady na výkon navrhovaného screeningu, sledovacího vyšetření, roční aplikace léčiv, roční koagulace a výkony spojené se zrakovým postižením a slepotou.

Tabulka 5.3: Přehled oftalmologických výkonů diagnostiky a léčby VPMD hrazených ze zdravotního pojištění [62]

Výkony na diagnostiku a léčbu VPMD				
diagnostický/léčebný výkon	kód	body	hodnota bodu	celkem hrazeno
komplexní vyšetření oftalmologem	75021	379	0,72 Kč	355,39 Kč
cílené vyšetření oftalmologem	75022	255	0,72 Kč	238,61 Kč
kontrolní vyšetření oftalmologem	75023	127	0,72 Kč	118,94 Kč
vyšetření Amslerovou mřížkou	75135	41	0,72 Kč	43,27 Kč
1x OCT	75152	244	0,72 Kč	216,94 Kč
1x FAG	75129	376	0,72 Kč	325,73 Kč
1x foto fundu	75155	210	0,72 Kč	178,70 Kč
1x biomikroskopie fundu v mydriáze	75153	158	0,72 Kč	155,02 Kč
1x aplikace léků do sklivcového prostoru	75231	1235	0,72 Kč	944,21 Kč
1x laserová koagulace sítnice	75439	661	0,72 Kč	558,43 Kč

- **Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče**

Náklady z perspektivy ZP plynoucí z diagnostiky/léčby VPMD byly pro každý stav rozčleněny do dvou tabulek. První Tabulka 5.4 shrnuje nákladová data pro referenční stav bez screeningu, kdy si pacienti nemusí známek VPMD až do středního stádia na obou očích všimnout. V prvním sloupci tabulky lze pozorovat zvláště výkony oftalmologů vykázané na ZP pro jednotlivý stav, ve druhém sloupci pak max. úhrady léčiv VPMD, třetí sloupec sčítá celkově náklady hrazené pojišťovnou. U středního stádia (suché formy) obou očí můžeme pozorovat první diagnostické náklady. Za předpokladu, že by proběhly

všechny možné diagnostické praktiky, bylo toto vyšetření kalkulováno na 2 151 Kč a obsahuje tyto výkony: komplexní vyšetření oftalmologem, vyšetření Amslerovou mřížkou, 2x biomikroskopie fundu, 2x OCT, 2x FAG a 2x foto fundu. Pro suchou formu neexistuje léčba, avšak mohou být stále doporučovány suplementy. Proto pro ZP nevznikají žádné náklady na léčbu, nicméně vznikají hypoteticky pro pacienta (suplementy + hrazení OCT) ve výši 2 800 Kč za rok. Při kalkulaci nákladů bylo postupováno podle doporučených standardů v léčbě jednotlivých typu terapie VPMD jak uvádějí studie, přičemž byla unifikována anti-VEGF léčba na ranibizumab, který ze studií vychází jako nejefektivnější a je plně hrazen ZP. Pro pokročilé stavy již vznikají náklady jak z hlediska léčebných výkonů (aplikace léčiv intravitreálně, laserová koagulace, pravidelná sledovací vyšetření), tak i úhrad Anti-VEGF léčiv a vyšších doplatků pro pacienty. Nákladově nejvýznamnějším stavem je pokročilý stav (vlhká exudativní forma) na obou očích, jelikož se léčba počítá pro obě oči a zdravotní pojišťovna uhradí přes 1,5 milionu korun za rok na 1 pacienta v tomto stádiu.

V České republice neexistují data, která by exaktně shrnula přímé či nepřímé náklady zrakově postižených a slepých. I přes podmínku přenositelnosti nákladových dat musíme v tomto případě použít odhad britské a holandské studie pro státy EU z roku 2018 a 2011, kde se odhaduje, že ztráta zraku a slepota způsobená věkem podmíněnou makulární degenerací (dále kataraktou, diabetickou retinopatií, glaukomem a nedostatečně korigovanou refrakční vadou) stojí mezi 1 554 GBP/na pacienta (45 066 Kč, GBP v roce 2018= 29 Kč) – průměrných 2 752 EUR/na pacienta (67 424 Kč, EURO v roce 2011= 24,5 Kč) za mírné zrakové postižení a 23 331 EUR/na pacienta (571 609 Kč) za praktickou slepotu. Slepota jednoho oka tak byla stanovena na průměrných 56 245 Kč pro zdravotní systém a 35 461 Kč pro pacienta. Dle dat celosvětových studií oboustranná ztráta zraku vykazuje významnější nákladnost pro zdravotní systém. Započítány v tomto případě byly jak oftalmologické výkony pro diagnózu a sledování slepoty tak i evropské odhadované náklady [8,63,64].

Tabulka 5.4: Přehled nákladů na diagnostiku a léčbu VPMD 1 pacienta bez screeningu

Bez screeningu	Výkony ZP	Léčiva ZP	ZP celkem
No AMD	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Prodromal 1st eye	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Prodromal both eyes	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Moderate+prodromal	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Moderate both eyes	2 151 Kč	0 Kč	2 151 Kč
Severe+ prodromal	38 579 Kč	743 610 Kč	782 189 Kč
Severe+moderate	38 579 Kč	743 610 Kč	782 189 Kč
Severe both eyes	77 157 Kč	1 487 220 Kč	1 564 377 Kč
Blidness+ prodromal	6 002 Kč	56 245 Kč	62 247 Kč
Blidness+ moderate	6 002 Kč	56 245 Kč	62 247 Kč
Blidness+ severe	44 225 Kč	799 855 Kč	844 080 Kč
Blindness both eyes	5 647 Kč	302 900 Kč	308 547 Kč

Přiřazování nákladů stavům modelové screenované skupiny (Tabulka 5.5) probíhalo analogicky od stavu střední VPMD obou očí, jelikož se předpokládá stejný průběh léčby. Navrhovaný screening celé populace způsobil rozdíly v nákladech především v prodromálních stádiích VPMD, kdy z důvodu screeningu všech osob narůstají výkonové náklady na 949 Kč za 1 screening. Navrhovaný screening vykazuje tyto jednotlivé výkony: cílené vyšetření oftalmologem, 2x biomikroskopie fundu, vyšetření Amslerovou mřížkou a 2x foto fundu. Navrhovaný screening je oproti screeningům ze zahraničních studií daleko detailnější. Zdravotní pojišťovně tak narostou náklady i za zdravého člověka a člověka s prodromálním stádiem. Klíčový je ale v případě screeningu včasný záchyt prodromálních stádií, který pak může značně ovlivnit pravděpodobnosti přechodu zhoršení stavu [62].

Tabulka 5.5: Přehled nákladů na diagnostiku a léčbu VPMD 1 pacienta se screeningem

Screening	Výkony ZP	Léčiva ZP	ZP celkem
No AMD	949 Kč	0 Kč	949 Kč
Prodromal 1st eye	949 Kč	0 Kč	949 Kč
Prodromal both eyes	949 Kč	0 Kč	949 Kč
Moderate+prodromal	949 Kč	0 Kč	949 Kč
Moderate both eyes	2 035 Kč	0 Kč	2 035 Kč
Severe+ prodromal	39 528 Kč	743 610 Kč	783 138 Kč
Severe+moderate	39 528 Kč	743 610 Kč	783 138 Kč
Severe both eyes	79 056 Kč	1 487 220 Kč	1 566 276 Kč
Blidness+ prodromal	6 951 Kč	56 245 Kč	63 196 Kč
Blidness+ moderate	6 951 Kč	56 245 Kč	63 196 Kč
Blidness+ severe	45 175 Kč	799 855 Kč	845 030 Kč
Blindness both eyes	6 596 Kč	302 900 Kč	309 496 Kč

- **Náklady pacienta**

Dále byly kalkulovány i teoretické náklady z perspektivy pacienta, které však nevstupovaly do modelování. Tedy náklady na vyšetření a léčiva, které ZP nehradí. Rovněž narůstají náklady již v prodromálních stavech v případě, kdy pacient dbá na doporučení oftalmologa a nakoupí suplementy, na které ZP nepřispívá. Náklady na jednotlivá stádia lze sledovat v Tabulce 5.6

Tabulka 5.6: Přehled nákladů plynoucích pacientovi z diagnostiky a léčby VPMD

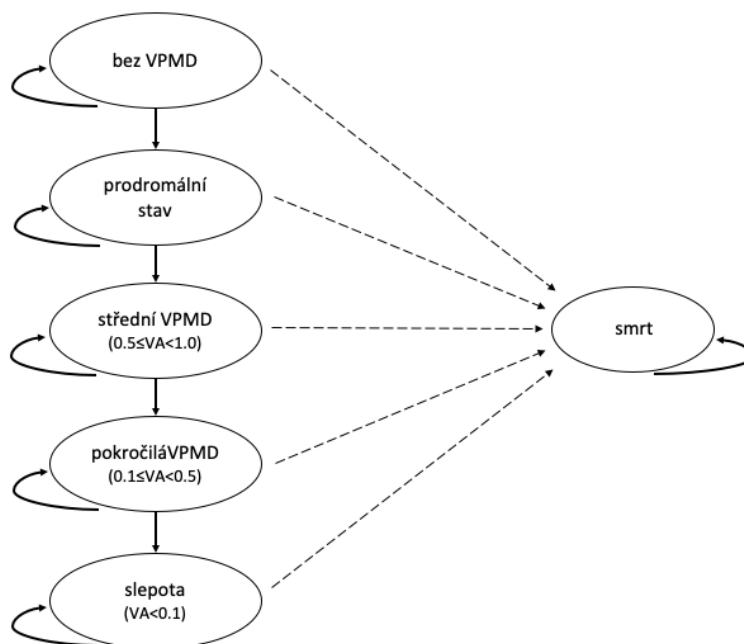
Stav	Pacient bez screeningu	Pacient se screeningem
No AMD	0 Kč	0 Kč
Prodromal 1st eye	0 Kč	2 200 Kč
Prodromal both eyes	0 Kč	2 200 Kč
Moderate+prodromal	0 Kč	2 800 Kč
Moderate both eyes	2 800 Kč	2 800 Kč
Severe+ prodromal	8 750 Kč	8 750 Kč
Severe+moderate	8 750 Kč	8 750 Kč
Severe both eyes	12 500 Kč	12 500 Kč
Blidness+ prodromal	37 661 Kč	37 661 Kč
Blidness+ moderate	37 661 Kč	37 661 Kč
Blidness+ severe	41 411 Kč	41 411 Kč
Blindness both eyes	268 709 Kč	268 709 Kč

Kumulativní náklady na screening a léčbu a roky života upravené podle kvality (QALY) byly vypočteny na osobu pro celé simulační období s použitím roční diskontní sazby.

Selektivní části výsledného rozhodovacího stromu s jeho podrobnějším popisem lze nalézt v kapitole 5.4 **Výstupy modelu**. Celý rozhodovací strom pak můžeme pozorovat v příloze.

5.2 Modelová struktura Markovových modelů

Markovův model progresu onemocnění porovnával dvě strategie: strategii screeningu a strategii bez screeningu. Kroky progresu onemocnění na 1 oku byly rozděleny do zjednodušených následujících šesti Markovových stavů: *bez VPMD*, *prodromální stav*, *střední VPMD*, *pokročilá VPMD*, *slepota a pomyslná smrt*. Závažnost VPMD byla klasifikována do jednoho z následujících tří stupňů na základě nejlépe korigované zrakové ostrosti (VA): střední (VA: 0,5–0,9), těžká (VA: 0,1–0,4) a slepota (VA: <0,1). Model simuloval hypotetickou kohortu osob ve věku 50 let a simulace probíhala 40 let. Základní přechodové stavy a stádia v rámci projevení se VPMD na 1 oku byly zachyceny do prvního Markovova modelu na Obrázku 5.2, neuvažující záchyt ani léčbu.



Obrázek 5.2: Markovův model základních uvažovaných stádií VPMD na 1 oku bez léčby

Dále byl vytvořen i pomyslný Markovův model s procentuálním vyjádřením přechodů prvního oka a druhého oka bez uváženého screeningu. V detailním Markovově modelu přechodů a setrvání jednotlivých stavů bez screeningu byly použity procentuální vyjádření z analogické japonské studie [49]. Pravděpodobnosti lze nalézt v kapitole 5.2.2 **Parametry vstupující do modelu – Pravděpodobnosti**.

Screeningové návštěvy začaly v modelu ve věku 50 let, konaly se jednou za 5 let a trvaly až 90 let nebo smrti pacienta. Na základě publikovaných údajů o míře incidence

se předpokládalo, že u kohorty se vyvinou prodromální příznaky a poté se u nich projeví mírná AMD. V každém cyklu byl stav onemocnění každého pacienta hodnocen jako zhoršený, stabilní (zlepšený) pomocí pravděpodobností přechodu. U členů skupiny, která nebyla podrobena screeningu, bylo onemocnění zjištěno během roční kontroly u oftalmologa nebo konzultace kvůli subjektivním symptomům. U členů screenované skupiny bylo onemocnění detekováno během roční kontroly u oftalmologa, konzultace způsobené subjektivními příznaky nebo screeningové návštěvy. Roční pravidelné kontroly se vztahují na návštěvy oftalmologických pracovišť, které nemusí mít smlouvu s pojišťovnou jako vitreoretinální centrum. Předpokládalo se také, že jakmile byla VPMD detekována, byla pod lékařskou kontrolou, přičemž pacienti dostávali odpovídající léčbu; oči s prodromálními příznaky a střední VPMD byly pravidelně sledovány, pacientům bylo doporučeno užívat doplňky a pacienti s pokročilou VPMD dostávali léčbu intravitreální injekcí (anti-VEGF léčiva) a / nebo PDT, v závislosti na stadiu VPMD. Tedy prodromální stav zahajoval pouze pravidelné užívání suplementů a větší důraz na sledování, střední VPMD se léčila především anti-VEGF léčbou a pokročilá exudativní zahrnovala kombinaci intravitreální a fotokoagulační. Když byl stav onemocnění pacienta pokročilý, předpokládalo se, že podstoupí intravitreální injekci i PDT. Terapeutická indikace intravitreální injekce (ranibizumabu) hodnocená pomocí výsledků získaných z publikovaných studií byla podávána měsíčně, tedy 12 injekcí v prvním roce. Pro dosažení rychlé stabilizace či zlepšení visu byla k terapii anti-VEGF přidána i 2–3x terapie PDT v prvním roce léčby. PDT podstatně nepřispívá ke zlepšení zrakové ostrosti, nýbrž se zaměřuje primárně na udržení současné zrakové ostrosti.

5.3 Výstupy modelu

Veškeré parametry a kritéria hodnocení byla zakomponována do rozhodovacího stromu vytvořeného v TreeAge Pro. Na základě tohoto stromu byl softwarem dotvořen Markovův model a dopočítána nákladová efektivita. Při uvážení určitých variabilních vstupů byla vytvořena i analýza senzitivity.

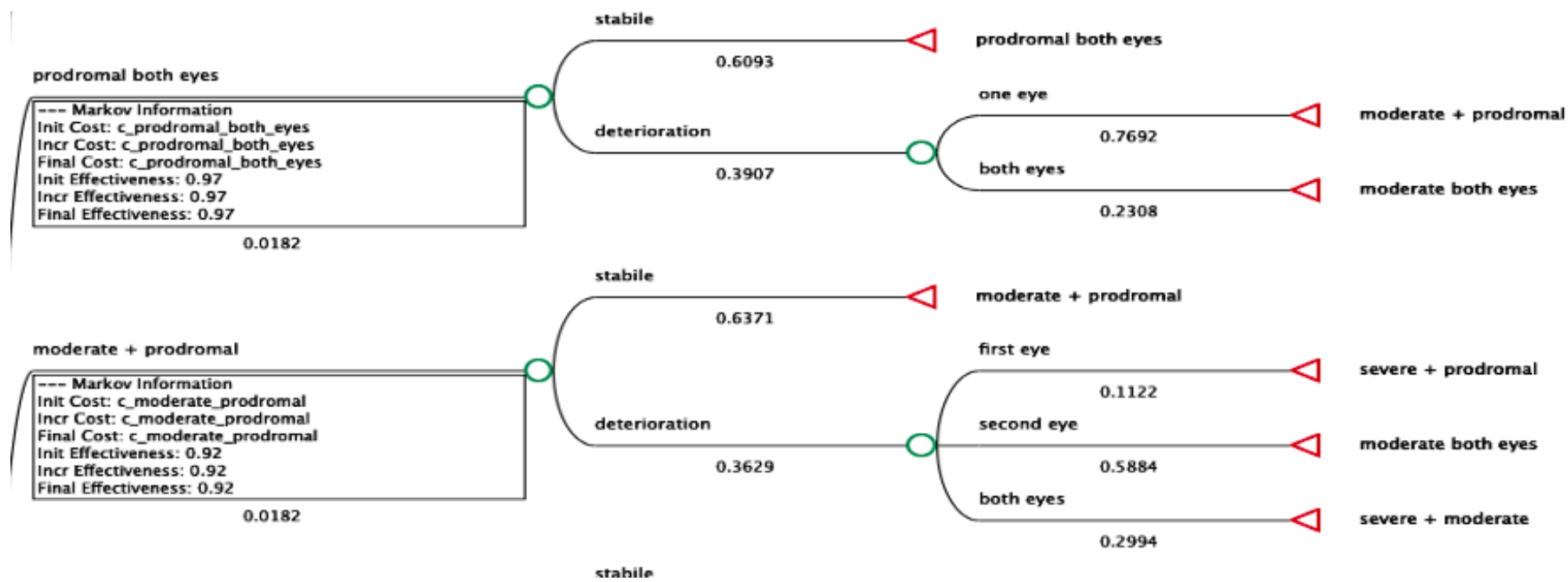
5.3.1 Výsledný rozhodovací strom

Základem a výchozím prvkem tohoto modelu byl rozhodovací strom. Z rozhodovacího uzlu vychází dvě větve. Obě větve vypadají skoro identicky. Celé schéma stromu lze pozorovat v Příloze A.6. První větev stromu znázorňuje stav populace bez screeningu, kdy je uvažováno 12 stavů prevalence VPMD. Druhá větev znázorňuje stavy screenované populace. Uvažovaný screening nemá na výskyt VPMD v celkové populaci žádný vliv, tudíž pravděpodobnosti jsou u základních 12 stavů obou hlavních větví totožné. Situační uzly jednotlivých 12 stavů se dále dělí na další větve. Primárně se předpokládá buď setrvání (stabile) v onom stavu či jeho zhoršení (deterioration). Zda se

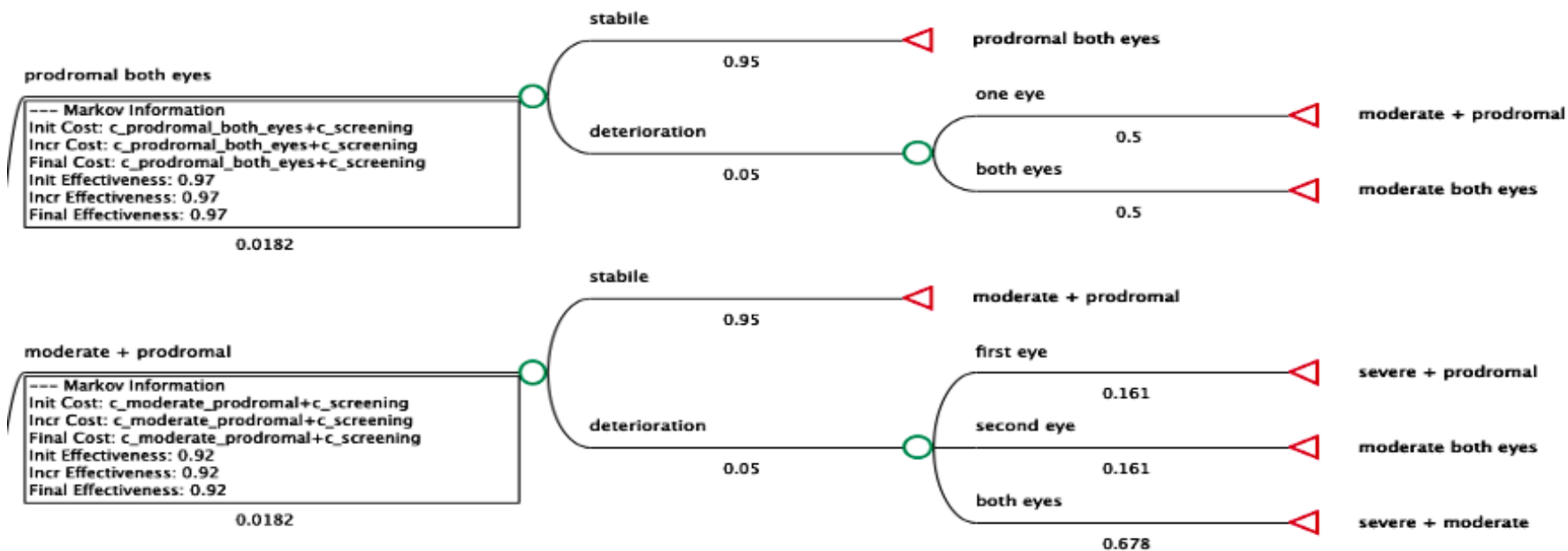
stav zhorší nebo zůstane stabilní vyčíslení u obou větví pravděpodobnosti. Větev zhoršení je dalšími situačními uzly rozvětvena na možné stavy zhoršení, které jsou zakončeny terminálními uzly a přechod do daného zhoršeného stavu je opět dán pravděpodobnostmi.

Na Obrázku 5.3 lze pozorovat modelovanou část větve bez screeningu, tedy stavu prodromální VPMD na obou očích a střední VPMD na 1 oku a prodromálních příznaků na druhém oku. Jednotlivý stav je charakterizován proměnnými vstupujícími do modelu, které lze vidět v legendě stavu. Jedná se o počáteční (initial cost), inkrementální (incremental cost) a finální náklady (final cost), a dále počáteční (initial effectiveness), inkrementální (incremental effectiveness) a finální efekt (final effectiveness), tedy utilitou. Jak můžeme pozorovat ty jsou v případě populace bez screeningu všechny stejné.

Na následujícím Obrázku 5.4 jsou pro porovnání vyobrazeny identické stavy, avšak u větve se screeningem. U tohoto modelu lze pozorovat změnu vstupních proměnných, tedy lišících se nákladů a také rozdílné pravděpodobnosti přechodů. Od stavu střední VPMD na obou očích (moderate both eyes) dále se už pravděpodobnosti přechodů nelišily. Přirazování a rozdílnost těchto přechodových procent byla odůvodněna v předchozích kapitolách. Z důvodu uvažování potenciálního intervalu screeningového programu každých 5 let se proměnné náklady pro variantu (větev) se screeningem lišily každý 5. rok. Tudíž 0. (5., 10., 15. až 40.) rok byly náklady navýšeny o 949 Kč a každé ostatní roky byly náklady totožné s náklady varianty bez screeningu. Speciální situace nastala u stavu střední VPMD na obou očích, kdy náklady screenované varianty byly dokonce nižší než u nescreeované skupiny. Tabulky uvažovaných proměnných nákladů v průběhu 40 let (cyklů) lze nalézt v Příloze A.5.



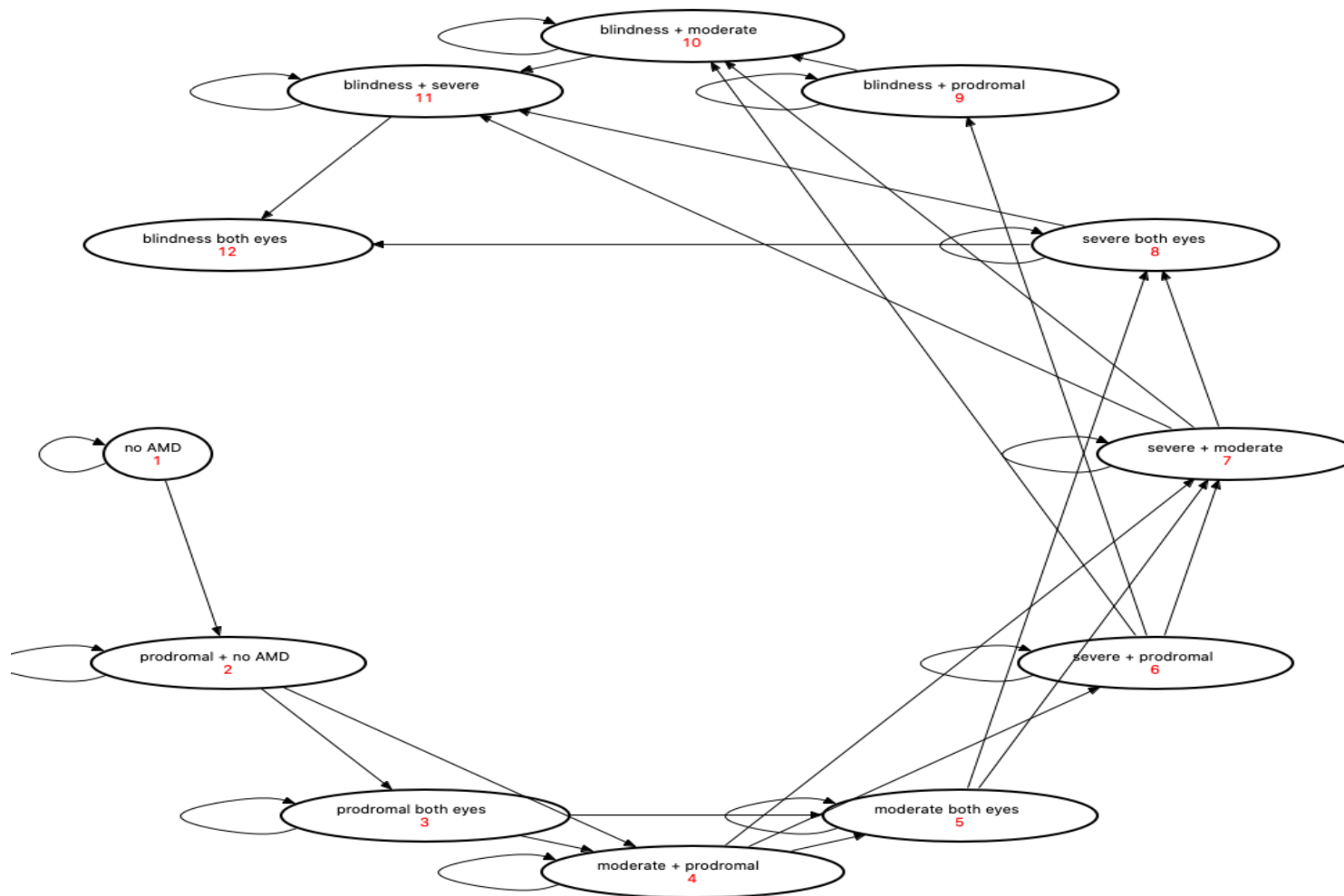
Obrázek 5.3: Část modelové větve bez screeningu pro prodromální stav na obou očích (nahore) a střední stadium 1 oka a prodromální 2 (dole)



Obrázek 5.4: Část modelové větve se screeningem pro prodromální stav na obou očích (nahore) a střední stadium 1 oka a prodromální 2 (dole)

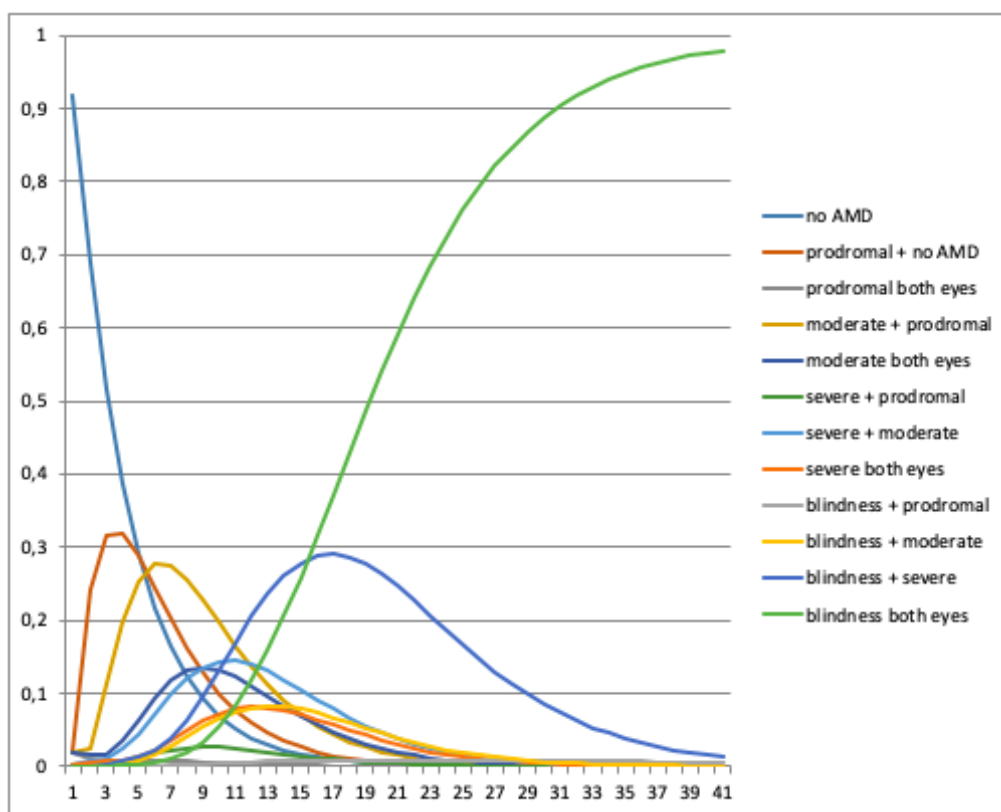
5.3.2 Výsledný Markovův model

Komplexní Markovův model byl vytvořen pomocí softwaru TreeAge Pro ze vstupních proměnných rozhodovacího stromu. Na modelu na Obrázku 5.5 lze vidět lepší provázanost přechodů do jednotlivých stavů nežli na základním modelu VPMD projevujícím se na 1 oku. Model neuvažoval případné přechody do zlepšujících se stavů, jelikož léčba stav v první řadě především stabilizuje, případně vylepšuje zrakovou ostrost pacienta. V tomto modelu nebyla smrt uvažována jako další samostatný stav. Smrt není stav, který by plynul ze zanedbání léčby či byl nežádoucí účinek léčby VPMD, v tomto případě toto zastupuje stav slepoty.

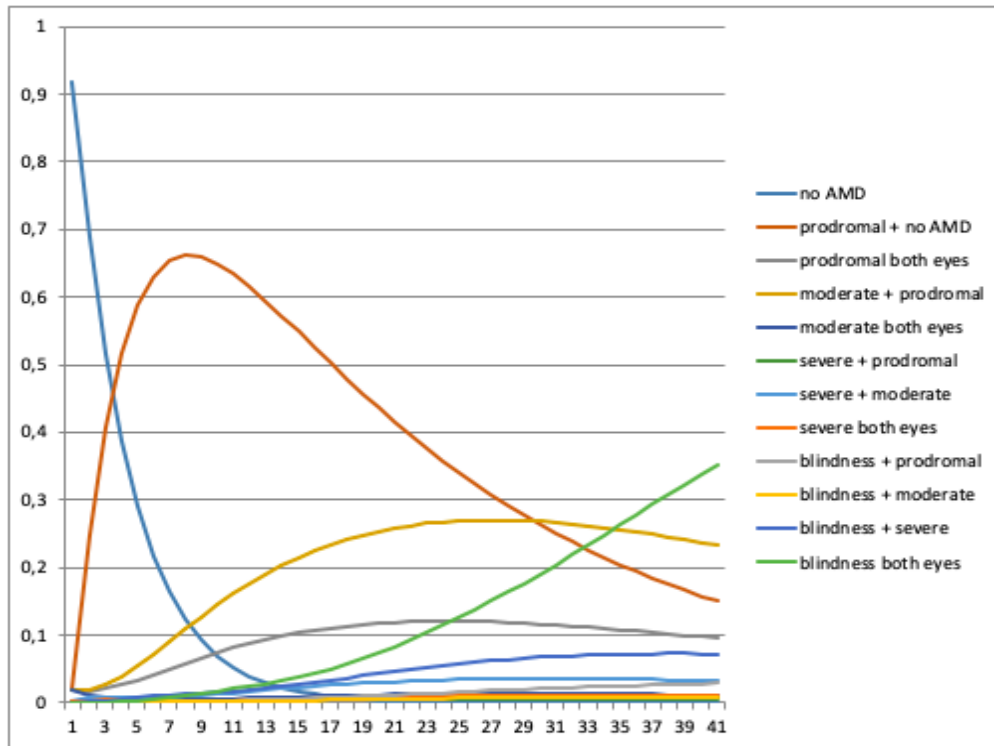


Obrázek 5.5: Markovův model vytvořený softwarem TreeAge Pro

Modelovaný stav měl cyklus 1 rok a opakoval se 40krát. Zadané procentuální zastoupení populace jednotlivých stavů v daném cyklu se po dobu 40 let tedy měnil. Proporční rozložení modelované kohorty nescreenované a screenované populace můžeme pozorovat v grafech na Obrázcích 5.6 a 5.7. Lze si mezi grafy povšimnout nejvýraznějších rozdílů, především rozdělení populace s prodromálními příznaky (prodromal+ no AMD) a slepoty obou očí (blindness both eyes). U nescreenované skupiny se tak potvrzuje předpoklad postupně narůstající míry slepoty na rozdíl od screenovaných. V grafu skupiny se screeningem lze pozorovat i menší nárůst a konstantní průběh jiných stavů oproti skupině bez screeningu, kde procentuálně budou dominovat závažnější stavy a nejvíce slepota obou očí.

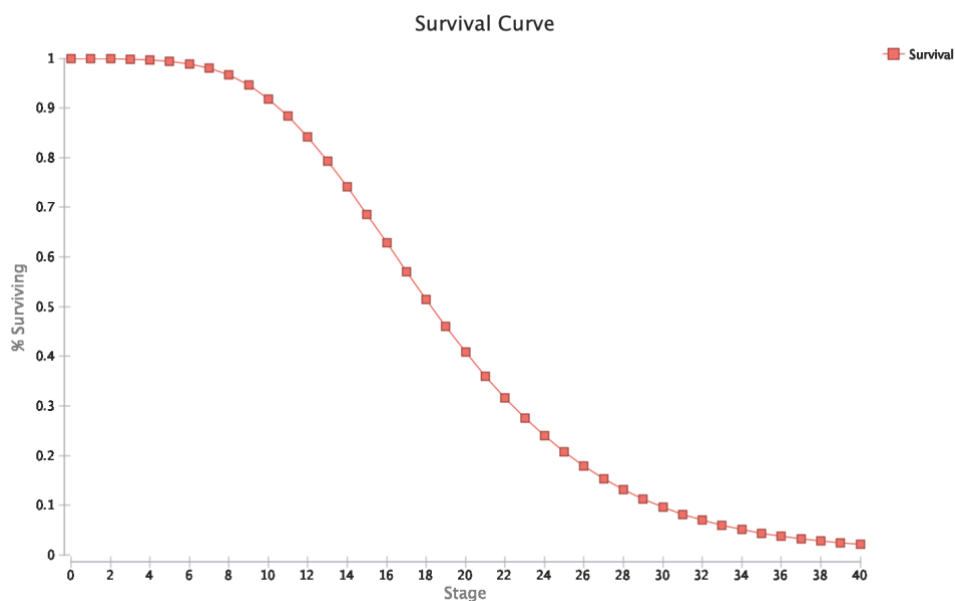


Obrázek 5.6: Graf procentuálního zastoupení populace jednotlivých stavů v průběhu 40 cyklů bez screeningu

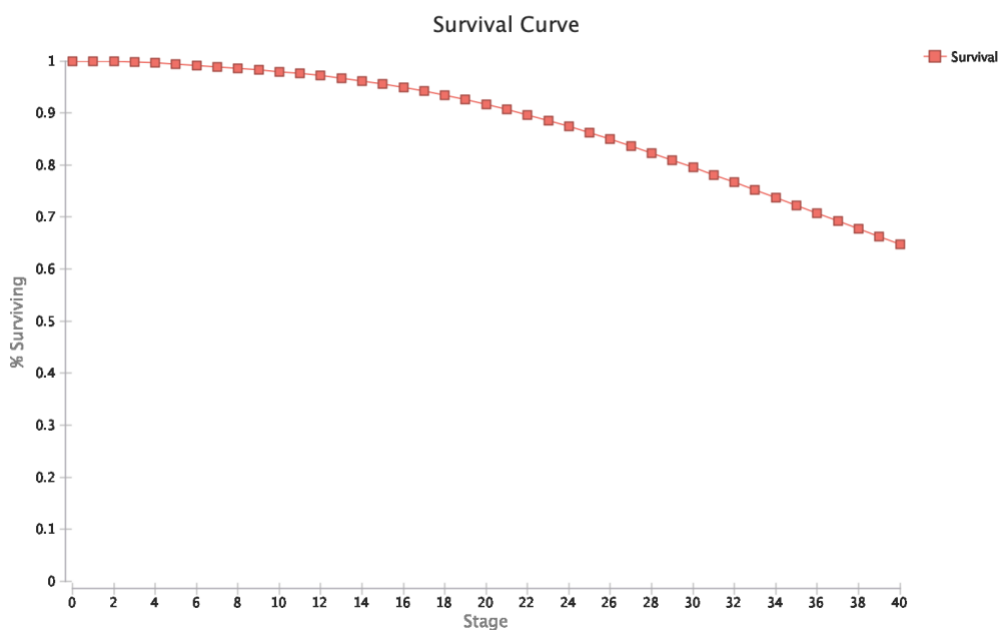


Obrázek 5.7: Graf procentuálního zastoupení populace jednotlivých stavů v průběhu 40 cyklů se screeningem

Křivky přežití, lze sledovat na Obrázcích 5.8 a 5.9 zobrazující postupnou ztrátu zraku u nescreeované i screenované skupiny. Markantní rozdíl rychlé progresse ztráty je patrný z prvního grafu. Klinickým efektem, tedy snížení procentuálního míry slepoty bylo díky screeningu dosaženo v druhém grafu.



Obrázek 5.8: Graf křivky přežití zraku nescreeované skupiny



Obrázek 5.9: Graf křivky přežití zraku u screenované skupiny

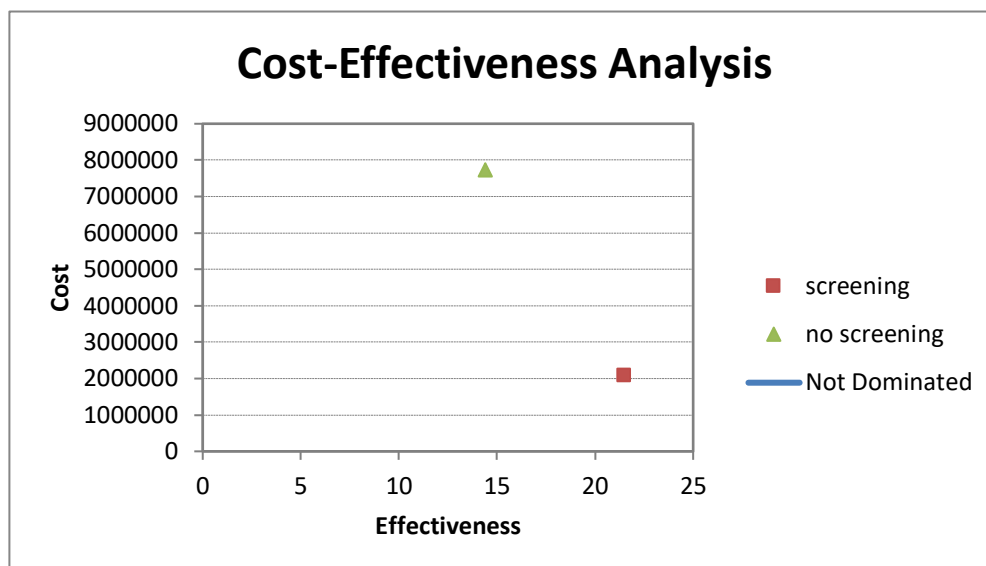
5.3.1 Analýza nákladů a užítku

Analýza CUA byla vytvořena na základě kalkulovaných proměnných během 40 cyklů. Celkové náklady na variantu se screeningem byly vyčísleny na 2 077 740 Kč při přínosu 21,46 QALY oproti strategii bez screeningu, jejíž náklady činí 7 722 485 Kč při přínosu 14,39 QALY. V Tabulce 5.7 lze také pozorovat spočítané inkrementální náklady a přínosy a výsledný ICUR. Výsledný parametr ICUR je vyčíslen na -798 921 Kč/QALY. Z celkových výsledků nákladové analýzy vyplývá, že screeningový program všech osob nad 50 let je o 5 644 745 Kč levnější než prozatímní stav bez screeningu a zároveň přináší o 7,07 QALY více.

Tabulka 5.7: Výsledky analýzy CUA

Strategie	Náklady celkem [Kč]	Inkrement. náklady [Kč]	Efekt [QALY]	Inkrement. efekt [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
screening	2 077 740		21,46		
bez screeningu	7 722 485	5 644 745	14,39	-7,07	-798 921

Obrázek 5.10 graficky zachycuje rozložení výsledné efektivity obou strategií. Strategie se screeningem byla označena jako dominantní a je oproti strategii bez screeningu méně nákladná a současně generuje větší přínos z perspektivy plátce zdravotní péče.



Obrázek 5.10: Výsledné porovnání efektivity obou strategií

5.3.2 Analýza scénářů

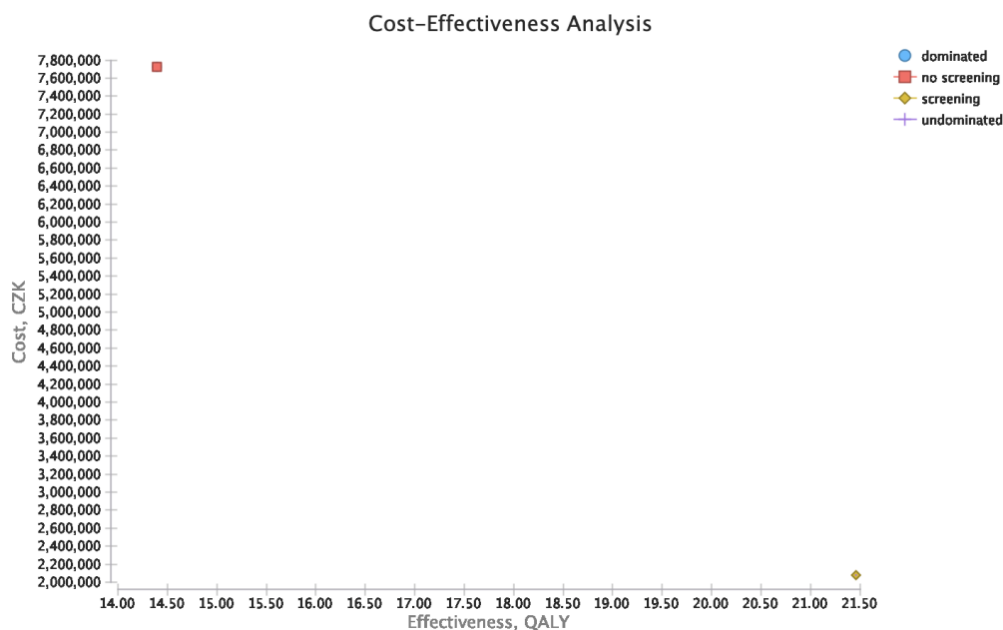
Výraznější progresivní změny v postup VPMD se dle studií udávají u počátečních suchých forem okolo 5 let. Proto byl i dle japonské studie stanoven interval na stejný časový interval. Avšak u osob starších 60 let se změny mohou objevovat i rychleji. Z tohoto důvodu byl model otestován i v případě, že by byl screeningový program nastaven na kratší časový interval jako 2 a 3 roky. Analýza scénářů tedy není sensitivní analýzou, nemění parametry nýbrž zkoumá, jaké by nastaly situace, kdyby se změnila struktura strategie.

Dvouletý interval

Pro strategii screenovat po dvou letech byla obdobně vytvořena výsledná CUA pro horizont 40 let, která přičítala náklady na screening každé dva roky. Celkové náklady na screening tak byly 2 084 344 Kč, o 6 604 Kč více nežli strategie 5letá. Výsledný parametr ICUR činil -797 986 Kč/QALY. V grafu na Obrázku 5.11 lze pozorovat opět dominantní variantu 2letého screeningu.

Tabulka 5.8: Analýza CUA při 2letém screeningovém intervalu

Strategie	Náklady celkem [Kč]	Inkrement. náklady [Kč]	Efekt [QALY]	Inkrement. efekt [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
screening	2 084 344		21,46		
bez screeningu	7 722 485	5 638 141	14,39	-7,07	-797 986



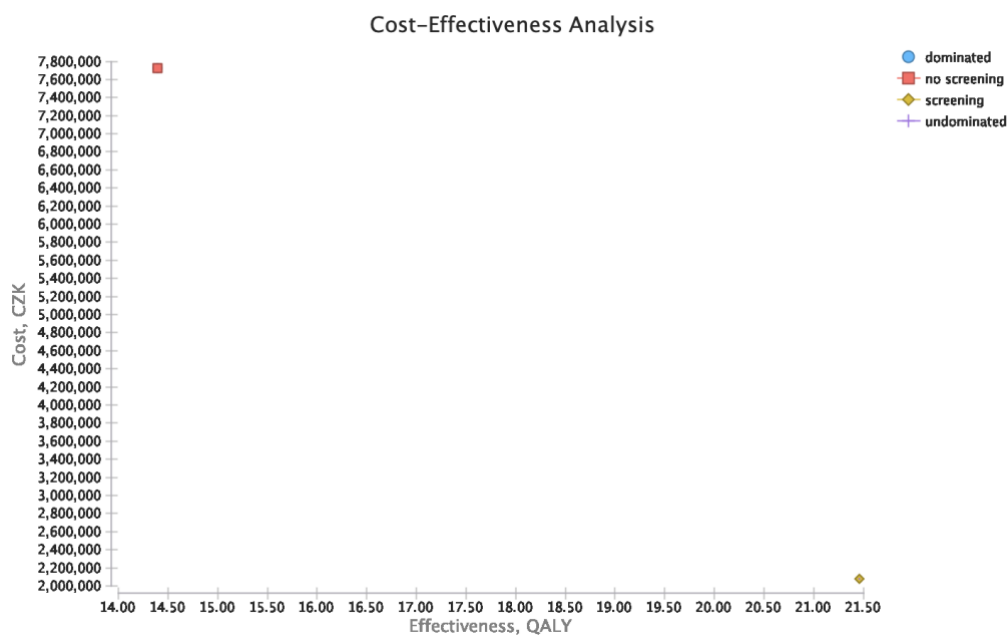
Obrázek 5.11: Graf CUA pro 2letý screening

Tříletý interval

U tříletého intervalu screenování vyšly hodnoty CUA v Tabulce 5.9, které se od strategie 5letého ani 2letého screeningu příliš neliší. Náklady na screening zde byly 2 081 084 Kč, o 3 344 Kč vyšší nežli 5letá strategie. Skoro identicky vypadá i graf na Obrázku 5.12 nákladové analýzy pro 3letý interval dominantního screeningu.

Tabulka 5.9: Analýza CUA při 3letém screeningovém intervalu

Strategie	Náklady celkem [Kč]	Inkrement. náklady [Kč]	Efekt [QALY]	Inkrement. efekt [QALY]	ICUR [Kč/QALY]
screening	2 081 084		21,46		
bez screeningu	7 722 485	5 641 401	14,39	-7,07	-798 448



Obrázek 5.12: Graf CUA pro 3letý screening

5.3.3 Senzitivní analýza

Senzitivní analýza byla provedena pomocí sady jednocestných analýz, tzv. tornádo diagramu, kdy byly zkoumány určité vstupní proměnné jako variabilní hodnoty. Variabilita pravděpodobností zhoršení stavu větší jak 5 % u screenovaných je zanesena do Tabulky 5.10. V tabulce 5.11 je určena variabilita ceny screeningu a tabulka 5.12 ukazuje variabilitu počtu cyklů.

Tabulka 5.10: Variabilita pravděpodobností pro prodromální stádia

Druh	Průměr [%]	MIN [%]	MAX [%]
p_prodormal_no_amd_s	0,175	0,05	0,3
p_prodormal_both_eyes_s	0,175	0,05	0,3
p_moderate_prodormal_s	0,175	0,05	0,3

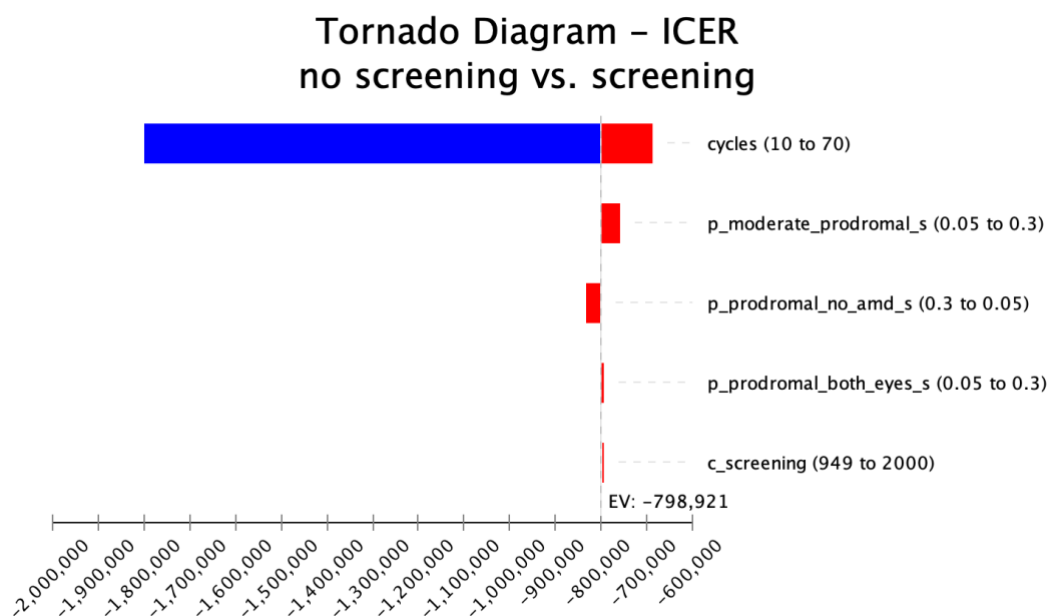
Tabulka 5.11: Variabilita ceny screeningu

Druh	Průměr [Kč]	MIN [Kč]	MAX [Kč]
c_screening	1475,5	949	2000

Tabulka 5.12: Variabilita počtu cyklů

Druh	Průměr	MIN	MAX
cycles	40	10	70

Na Obrázku 5.14 je zobrazen tornádový graf při změně vstupujících pravděpodobnostních a nákladových parametrů. Ze zobrazené analýzy je patrné, že výsledky jsou ovlivněny nejvíce jednou položkou, a to počtem namodelovaných cyklů. Ostatní pravděpodobnosti či náklady screeningu ovlivňují ICER velmi málo, jak je patrné z grafu.



Obrázek 5.13: Tornádový graf senzitivní analýzy pro variantu screeningu

6 Diskuze

Pro přehlednější prodiskutování jednotlivých témat byla kapitola Diskuze rozdělena na 4 podkapitoly.

6.1 Diskuze problematiky

Z analýzy problematiky současného stavu vyvstaly globální dlouhodobé výzvy zdravotních systémů. Prodlužování délky života a stárnutí populace s sebou nese zvýšené riziko polymorbidity starších osob. Choroby spojené s postupnou ireverzibilní ztrátou zraku globálně zatěžují ekonomiku zdravotnických systémů [8,19, 64, 65, 68, 70], jelikož náklady na těžké zrakové postižení a slepotu se vyčísľují v miliardách eur. Světová zdravotnická organizace tak do budoucna klade nejvyšší důraz na preventivní programy odhalení chorob charakteristických ve stáří. Vybranou specifickou problematikou stárnoucích osob je oční onemocnění VPMD. Onemocnění sítnice (diabetická retinopatie, makulární edém, VPMD) jsou nejčastější příčinou praktické slepoty u osob starších 55 let [4, 24, 25, 47, 48, 65, 67]. VPMD je hrozbou, jelikož není spojována s žádným jiným typickým onemocněním, nýbrž se vyskytuje z důvodu přirozených fyziologických změn na oku stárnoucího jedince. V současné době je VPMD v České republice odhadem postiženo kolem 323 tisíc lidí [33] a odhaduje se, že do roku 2030 bude počet pacientů až dvojnásobný [66]. Rostoucí prevalence, provozní náročnost léčby a dlouhodobé sledování pacientů po léčbě vedou k nadměrnému zatížení makulárních center a celého zdravotního systému, jež si žádá procesy optimalizace [27].

Počáteční suchá forma VPMD má tendenci pomalu progredovat v časovém horizontu 5 a více let. Tyto plíživé změny je obtížné samotným pacientem subjektivně zaznamenat. Naopak vlhká forma má již agresivnější náběh, ale tyto změny vyžadují vysoce intenzivní a nákladné léčebné postupy. V tomto stádiu je výrazně zhoršeno vidění a je zaznamenán pokles kvality života pacienta [26, 42]. V současné době jsou k dispozici léčebné možnosti, kterými lze postup choroby zpomalit nebo zcela zastavit u 70-95 % pacientů, a dokonce u většiny (37-58 %) diagnostikovaných pacientů zrakovou ostrost zlepšit a odvrátit tak praktickou slepotu [67]. Důležitým předpokladem úspěšné léčby je správná a včasná diagnostika a dostupnost léčivých přípravků. Léčba VPMD a její sledování trvá minimálně 2-5 let a je náročná jak pro zdravotní systém, tak pro samotného pacienta [4, 24, 27, 33, 67].

Zvyšující se populace starších osob i v České republice, která je tak zatížena vyšším rizikem rozvoje VPMD, zvyšující se nároky pacientů na čas lékaře, aplikace anti-VEGF léčby podle léčebných schémat s frekvencí 4-6 týdnů, zvýšená frekvence kontrol, si žádají zvýšení všeobecného povědomí o tomto onemocnění a jeho včasný záchyt [27]. Průměrné

roční náklady na léčbu všech přepokládaných pacientů s makulární degenerací v ČR činí až 24 miliard Kč [33]. Při trendu stárnutí populace je neustále hledána účinná optimalizace procesu péče. Řešení situace v makulárních centrech vyžaduje nový způsob řízení a rozdělení úkolů s důrazem na co největší zapojení i všeobecných oftalmologů do procesu léčby. Důležitými úkoly všeobecných oftalmologů by měli být screening VPMD, spolehlivá diagnostika vlhké formy, včasné doporučení k terapii, edukace pacientů a pravidelné kontroly po léčbě. Jako velmi žádoucí vidí oftalmologové zkvalitnění spolupráce se spádovými očními odděleními disponujícími přístroji k provádění fluorescenční angiografie a OCT. Standardizace procesu, jednotná posloupnost vyšetřovacích metod, včetně zkrácení vzdáleností mezi vyšetřovny, by vedlo k rychlejšímu stanovení diagnózy a návrhu terapie. S tím souvisí potřeba vyššího zapojení informačních technologií, zkvalitnění sdílení, uchování a opětovného a rychlého přístupu k datům z různých terminálů. Podmínkou je kvalitní výpočetní technika, digitalizace výsledků zobrazovacích vyšetřovacích metod a využití prostředků a principů telemedicíny také umožňují snížit časové a finanční zatížení pacientů a lékařů. Co se týče pacientů je potřeba snížit jejich psychickou i možnou fyzickou traumatizaci při opakovaných vyšetřeních a urychlit dostupnost cílené léčby pacientům, kteří podstoupí screening ve spádových očních pracovištích a jejichž nález je ošetřujícími lékaři odeslán specialistům v makulárních centrech. Český zdravotnický systém vkládá iniciativu do rukou samotných pacientů a makulární specialisté doporučují podstoupit vyšetření OCT již od 35let, avšak pacient by za 1 takové vyšetření obou očí musel sám zaplatit 1 200 Kč [27].

Studii zkoumající klinické a ekonomické důsledky zavedení preventivních programů včasné diagnostiky VPMD a dalších očních onemocnění je nedostatek, aby mohly být vyvozeny jednoznačné závěry. V České republice zatím žádná taková analýza provedena nebyla. Klinické účinky screeningu mohou být přejaty z jiných zemí [57, 58, 59, 60], avšak ekonomická analýza musí být provedena pro každou zemi individuálně. Kladné klinické přínosy z těchto studií potvrzují předpoklad, že včasný záchyt a rychlejší přístup k léčbě snižují míru slepoty vzniklou na základě VPMD a také potvrzují vyšší kvalitu života pacientů po započetí léčby. V otázkách ekonomické efektivity se však univerzálně neshodují. Pro rozhodnutí o přijetí a implementaci screeningu VPMD v českých podmínkách je farmakoekonomická modelovací analýza esenciálním podkladem pro alokační rozhodování [49, 50, 51].

6.2 Validace modelu a jeho limity

Modelová studie zavedení pravidelného 5letého screeningu osob starších 50 let byla inspirována zahraničními studiemi. Každá ze světových studií [48, 49, 50, 51] byla koncipována trochu odlišně a uvažovala jiné vstupy či strategii screeningu, avšak všechny

k modelování použily Markovovy modely. Britská studie [50] modelovala každoroční screening osob nad 60 let, Australané [51] navrhli self-screening pomocí Amslerovy mřížky a Chan a spol. [48] doporučuje spojit screening diabetické retinopatie spolu se screeningem VPMD. Pro námi uvažovaný model nejvíce vyhovovala strategie japonské studie Hiroshi a spol. [49], která zvolila strategii screeningu osob starších 50 let každých 5 let. Model pro Českou republiku stejně jako japonský uvažoval projevení se VPMD na jednom i na obou očích. Klinická data užití a pravděpodobností přechodů byla převzata z Japonska a Velké Británie. Přechodová procenta byla u Hiroshiho [49] přiřazována velmi nepřehledně, a tak byly pravděpodobnosti v rozhodovacím stromu našeho modelu dále rozpočítávány, aby zachovaly výslednou pravděpodobnost 1. Prevalenční a incidenční data VPMD poskytl zahraniční odhad a český registr Amadeus [35]. Zásadní bylo získání lokálních, co nejpřesnějších nákladových dat nejen pro diagnostiku a léčbu VPMD ale také na zrakové postižení a slepotu spojenou s VPMD. Diagnostické výkony byly konzultovány s MUDr. Evou Musilovou, která bohužel není sítnicový specialista, tudíž nemohla poskytnout i přesné informace o výkonech léčby. Nicméně na základě podrobného studování možností a postupu léčby VPMD byly kalkulovány náklady na léčbu jednotlivých stádií. Z nabytých znalostí byl navrhnut výkon screeningu v českých podmínkách, který by díky dílčím oftalmologickým výkonům stál zdravotní systém 949 Kč na pacienta za 1 provedený screening. Při započítání screenování pouze osob v 50. roce života, kterých je v ČR v přibližně 135 tisíc, byl by počáteční náklad na plošný screening 128,5 milionu Kč. Při reálnějším započítání screeningu u všech osob starších 50 let, jichž je v ČR 3,89 milionu by se náklady vyšplhaly až na 3,86 miliard Kč na všechny screeningové návštěvy v 1. roce [48].

Model v této práci uvažoval více potenciálních stavů projevení VPMD nežli japonská studie, avšak byly zaznamenány jisté limity modelu. Vytvořený Markovův model neuvažuje všechny možné kombinace stádií VPMD na obou očích a pro lepší orientaci a přehlednost byla stádia, která se projevují ještě u jednotlivých forem VPMD unifikována do základních stavů. Podobná unifikace a zjednodušení proběhlo i u možností léčby VPMD jednotlivých individuálních typů. Dle japonské studie byl navržen podobný postup léčby, kdy je uvažována zjednodušená léčba na kombinaci ranibizumab + PDT až u pokročilé fáze. Japonci podávali ranibizumab i u středních stádií, jež jsou v našem modelu stále suché neléčitelné formy VPMD. V modelu tak nebyly uváženy další možné léčebné postupy jako je laserová koagulace novotvořených cév, TTT, kryopexie ani podání jiných anti-VEGF léčiv, než je Lucentis, které by mohly ovlivnit celkové náklady na léčbu. Z dat Amadeu převažovala u skoro 80 % léčba Lucentisem, která byla zvolena jako výchozí [35]. Oproti Japonsku [49] také nebyly brány v potaz nežádoucí účinky léčby jako je endoftalmitida a další komplikace z důvodu nepřímé relevantnosti se screeningem.

Vstupní náklady diagnostiky a léčby, které bylo možné pozorovat v Tabulkách 5.5 a 5.6 u jednotlivých stádií vykazují nejvyšší nákladnost VPMD v pokročilé fázi, kdy je léčba velice intenzivní. Projevení tohoto stádia se snaží screening nejvíce eliminovat. Největším limitem, který byl při zpracovávání modelu a získávání vstupních dat zaznamenán, bylo minimum kredibilních nákladových dat těžkého zrakového postižení a slepoty v ČR. Finanční náklady na jednoho nevidomého v ČR nejsou příliš deklarovány, protože v této oblasti existuje velmi omezený výzkum. Ze zahraničních studií lze zhruba odhadnout, že náklady na nevidomého či slabozrakého člověka se v ČR pohybují v řádu statisíců, a to v rozpětí od 196 až do 731 tisíc korun ročně (počítáno včetně ztráty na HDP u pacientů v produktivním věku) [67]. Doposud nebyla provedena žádná česká studie přehledně shrnující a zároveň dopodrobna členící přímé zdravotnické a nezdravotnické náklady slabozrakých a nevidomých. Z tohoto důvodu musely být v modelu použity zprůměrované kalkulace nákladů evropských studií Velké Británie a Nizozemska se započtením faktoru inflace [63, 64]. V oblasti vyčíslování nákladů na zrakové postižení je navrhován detailní výzkum, který by sloužil jako relevantní podklad pro další farmakoekonomická hodnocení zkoumající oční choroby.

Nákladová data pro pacienta byla sice orientačně odhadnuta, avšak v analýze nebyly uvažovány, jelikož pacientovi by díky screeningovým návštěvám vznikaly přímé náklady pouze v případě, že by byly časné známky VPMD diagnostikovány a pacient by navíc dbal na doporučení oftalmologa a zakoupil např. doplňky stravy. Hrazení doplňků stravy, jakožto jediné zbraně v boji proti prodromální a suché formě VPMD není dosud ZP navrženo. Dále by pacientovi vznikaly zejména nepřímé náklady na dojíždění za screeningem a dalšími navrženými kontrolami, jejichž přesné vyčíslení je velice obtížné. Lze si také povšimnout, že náklady pacientů v tabulce 5.7 u závažnějších forem VPMD s nebo bez screeningu byly totožné. S pokročilou progresí a nutností léčby se náklady i pro pacienta exponenciálně zvyšují. Nejvyšší jsou pak u praktické slepoty obou očí.

Všechna uvážená agregovaná data tak byla zanesena do předem připravené kostry rozhodovacího stromu, který je uveden v Příloze A.6. Software pak namodeloval aktuální Markovův model provázaných stavů a dále vypočítal nákladovou analýzu pro nadefinovaných 40 cyklů zavedeného screeningového programu. Ukazateli kladného klinického účinku byly v grafech na Obrázcích 5.6-9 procentuální zastoupení jedinců v jednotlivých stavech a křivky přežití, které software vypracoval. Rapidně rostoucí procentuální zastoupení stavu slepoty u nescreenování korespondovalo s křivkou přežití nescreenovaných očí, která klesala. Screening tedy prokázal menší zastoupení jedinců ve zhoršených stavech a lepší zachování zraku.

6.3 Diskuze výsledků analýzy

Pomocí programu TreeAge Pro byla automaticky provedena analýza nákladů a užitku. Software posoudil model a počítal se zadanými vstupními utilitami, náklady a přechodovými procenty pro každý hypotetický stav VPMD z rozhodovacího stromu.

Náklady strategie screeningu byly vyčísleny v dlouhodobém časovém horizontu na celkem 2 077 740 Kč oproti komparační strategii bez screeningu, která byla více jak dvounásobně nákladnější, 7 772 485 Kč. Inkrementální náklad mezi oběma strategiemi činil 5 644 745 Kč. Porovnání přínosů těchto strategií pomocí vypočteného parametru QALY ze zadaných utilit bylo opět ve prospěch strategie se screeningem, jejíž celkový přínos činil 21,46 QALY oproti 14,39 QALY varianty bez screeningu. Inkrementální rozdíl byl 7,07 QALY. Výsledný ICUR, který z těchto hodnot kalkuluje podíl inkrementálních nákladů a inkrementálních přínosů byl vyčíslen na -798 921 Kč/QALY. Tato vysoká záporná hodnota značí výraznou nákladovou efektivitu zkoumané intervence oproti komparátoru. I přes vyšší náklady navýšené o položku screeningu se díky větší pravděpodobnosti podchycení VPMD a stabilizace stavu pacienta v raných stádiích projevila strategie screenovat jako nákladově efektivnější. Léčba pokročilých stavů VPMD je z finančního hlediska velice náročná, ale vzhledem k vysokému procentuálnímu vyjádření přechodu do stavu stabilizace, která je zahraničními studii u screeningu odhadnuta na více jak 90 % [49], se v průběhu cyklů prokáže větší úspora. Z grafů procentuálních zastoupení populace v jednotlivých stavech přebírají největší procento nákladné stavy slepoty, které se během 40 cyklů v celkových nákladech na léčbu značně projeví.

V případě navržení screeningových návštěv v kratším intervalu, nežli 5letém byla analýzou scénářů prokázána skoro identická efektivita. ICERY dvouleté a tříleté strategie se oproti 5leté lišily o 6 604 Kč a 3 344 Kč. Z těchto výsledků vyplývá, že strategie screeningu je nákladově i klinicky efektivní, bez ohledu na zkrácený interval mezi návštěvami. U osob starších např. 65 let a více by se interval screeningu tak mohl zkrátit i na jednu za 2 roky.

Výsledky získané analýzou byly srovnány s jinými autory. Obecně se dá říci, že autoři například z Japonska a Číny [48, 49] se zaměřují spíše na klinické efekty jako je redukce míry slepoty a vyšší kvalita života. Za použití skoro identické metodologie v podobě Markovova modelu a softwaru TreeAge Pro byla oproti Japonsku [49] shledána strategie pravidelného screeningu jako nákladově efektivní. V Číně [48] byla strategie také nákladově efektivní, avšak zde uvažovali spojení screeningu i diabetické retinopatie. Angličtí autoři určili nákladovou efektivitu pouze s 20% pravděpodobností [50].

6.4 Diskuze senzitivní analýzy

Senzitivní analýza zachytila určité nákladové i pravděpodobnosti variability, avšak pouze počet modelovaných cyklů měl na výslednou variantu screeningu největší vliv. Čím více cyklů se se screeninem nasimulovalo tím menší ICER byl. I přesto, že by screening probíhal až do pomyslného konce života pacienta, který je v modelových studiích nadefinován na 120 let, stále by se ICER pohyboval okolo -700 tisíc Kč. Velmi vysoké pravděpodobnosti stabilizace u prodromálních stavů podchycených screeninem byly v analýze zpochybněny, a i přes variabilitu a zvýšení procenta zhoršení stavu až na 30 % se ICER výrazně nezměnil. Oproti zahraničním studiím byla cena screeningu kalkulována velmi detailně s ohledem na možné vykázané výkony oftalmologem. V Japonsku kalkulovaly náklady na screening v přepočtu na 700 Kč [49], zatímco ve Velké Británii pouze na 90 Kč [50]. Výslednou hodnotu ICERU tak mohly záporně ovlivnit jen vyšší náklady na screening. V senzitivní analýze tak byla zadána variabilita ceny screeningu až do 2 000 Kč, ovšem z tornádového diagramu si lze povšimnout minimálního vlivu této proměnné na ICER.

Doporučení

Při stálých pochybnostech v rámci alokačního rozhodnutí, zda přijmout screening VPMD jako nový preventivní program v boji proti budoucímu výskytu slepoty je dále možné argumentovat tím, že screening by mohl sloužit nejen pro odhalení VPMD, ale i dalších očních onemocnění ohrožujících zrak projevující se ve stáří, včetně glaukomu, katarakty a diabetické retinopatie [71]. Zdroje pro celonárodní screeningové programy jsou vzácné. Komplexnější přístup screeningu očních chorob, ve kterém je VPMD jednou z několika chorob, které by mohly být detekovány, může přinést ještě výraznější nákladovou efektivitu a celospolečenský přínos, jelikož již bylo dokázáno, že screening diabetické retinopatie spolu s VPMD byl shledán jako velice nákladově efektivní. Navíc, objevující se důkazy naznačují, že zobrazování sítnice by mohlo být užitečné pro identifikaci jedinců s rizikem kardiovaskulárního onemocnění nebo kognitivního poškození, což by mohlo rozšířit roli screeningu VPMD a diabetické retinopatie nad rámec prevence onemocnění ohrožujícího zrak. Pilotní program pro screening diabetické retinopatie by mohl být do budoucna přehodnocen a rozšířen celoplošně, nejen na pacienty s diabetem. Jak navrhují přední čeští oftalmologové, je třeba optimalizovat procesy řízení diagnostiky a léčby VPMD ve spojitosti s časným odhalením tohoto, ale i jiných očních onemocnění. V případě akceptace screeningové strategie by v návaznosti na ni mohlo být dále zváženo částečné hrazení suplementů prokazujících účinnou stabilizaci počátečních forem VPMD. Jelikož tato diplomová studie byla jednou z prvních zkoumajících nákladovou efektivitu screeningu VPMD a potýkala se s jistými limity, je evidentní, že v této oblasti je třeba provést daleko podrobnější a exaktnější výzkumy. [48, 71]

7 Závěr

Tato diplomová práce se věnuje problematice včasného zachytu věkem podmíněné makulární degenerace pomocí screeningu. Cílem této studie bylo především zhodnotit nákladovou efektivitu implementace screeningu osob starších 50 let v České republice. Dále vytvořit Markovův model k vyhodnocení snížení incidence slepoty a zjištění nákladové efektivnosti screeningu VPMD v 5letém intervalu.

Hlavní i dílčí cíle práce byly splněny. Současná situace diagnostiky a léčby VPMD a potenciálního screeningu byla analyzována. Nejdůležitějším aspektem z pohledu specialistů je především časný záchyt onemocnění, k němuž by mohl sloužit celoplošný screeningový program. I přesto nebyl doposud screening VPMD v České republice zkoumán jak klinicky, tak ekonomicky. Pomocí podrobného nastudování zahraničních prací o screeningu VPMD byla zjištěna potřebná data a určeny parametry sloužící jako podklad pro farmako-ekonomické hodnocení. Model byl situován do prostředí České republiky a perspektivista byla zvolena z pohledu plátce zdravotní péče. V rámci práce byl vytvořen model zavedeného screeningového programu s 5letým intervalem. Rozhodovací strom, Markovův model i analýza CUA byli vytvořeny pomocí softwaru TreeAge Pro tak, aby obsahovali všechny náležitosti a parametry, které je nutné dodržet při modelování. V této práci vyšel screeningový program oceněný na 949 Kč jako nákladově efektivní v 5letém, 3letém i 2letém intervalu bez ohledu na možnou vyšší cenu, než jaká byla zadána. Pro konstantní zlepšování a optimalizaci zdravotní péče v České republice je doporučeno zvážení implementace screeningového programu očních chorob u stárnoucí populace.

Seznam použité literatury

- [1] Ageing and health. WHO, World Health organisation [online]. USA, 2019 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [2] ČSÚ Senioři. In: Český statistický úřad: Statistiky [online]. 2017, 18.12.2017 [cit. 2018-11-08]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/seniori>
- [3] Ministertvo práce a sociálních věcí. Stárnutí a politika zaměstnanosti: Česká republika. Praha: JAN, 2004. ISBN 80-86552-97-7.
- [4] Blindness and vision impairment. WHO, World Health organisation [online]. USA, 2019 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>
- [5] Kdo je zrakově postižený? Sjednocená organizace nevidomých a slabozrakých ČR [online]. Praha: IS Brailnet, 2015 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <http://archiv.sons.cz/kdojezp.php>
- [6] FLAXMAN, Seth R, Rupert R A BOURNE, Serge RESNIKOFF, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* [online]. 2017, **5**(12), e1221-e1234 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. ISSN 2214109X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X17303935>
- [7] JAKI MEKJAVIĆ, Polona, Vilma JÜRATÉ BALČIŪNIENĖ, Lala ČEKLIĆ, et al. The Burden of Macular Diseases in Central and Eastern Europe—Implications for Healthcare Systems. *Value in Health Regional Issues* [online]. 2019, **19**, 1-6 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.11.002. ISSN 22121099. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109918303649>
- [8] PEZZULLO, Lynne, Jared STREATFEILD, Philippa SIMKISS a Darren SHICKLE. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Services Research* [online]. 2018, **18**(1) [cit. 2020-05-05]. DOI: 10.1186/s12913-018-2836-0. ISSN 1472-6963. Dostupné z: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-2836-0>
- [9] VISION 2020: The Right to Sight. *The International Agency for the Prevention of Blindness* [online]. England & Wales, 2020 [cit. 2020-05-07]. Dostupné z: <http://www.iapb.org/vision-2020>
- [10] National Academies of Sciences Engineering, and Medicine, Health and Medicine Division, A. WELP a Board on Population Health and Public Health

Practice. *Making Eye Health a Population Health Imperative: Vision for Tomorrow*. 2016. Washington: National Academies Press, 2016. [cit. 2020-05-04] ISBN 978-0-309-43998-5.

- [11] AUTRATA, R., VANČUROVÁ, J., Nauka o zraku. Vyd. 1. V Brně: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2006. ISBN 8070133627
- [12] PARK, Sang Jun, Soyeon AHN, Se Joon WOO a Kyu Hyung PARK. Extent of Exacerbation of Chronic Health Conditions by Visual Impairment in Terms of Health-Related Quality of Life. *JAMA Ophthalmology* [online]. 2015, **133**(11) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.3055. ISSN 2168-6165. Dostupné z: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2015.3055>
- [13] BROWN, G.C. Vision and quality-of-life. *Transaction of American Ophthalmology Society* [online]. 1999, **97**, 473-511 [cit. 2020-05-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1298275/>
- [14] BROWN, Gary C. Utility Values and Age-related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* [online]. 2000, **118**(1) [cit. 2020-05-05]. DOI: 10.1001/archophth.118.1.47. ISSN 0003-9950. Dostupné z: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.118.1.47>
- [15] RULLI, Eliana, Luciano QUARANTA, Ivano RIVA, et al. Visual field loss and vision-related quality of life in the Italian Primary Open Angle Glaucoma Study. *Scientific Reports* [online]. 2018, **8**(1) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1038/s41598-017-19113-z. ISSN 2045-2322. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-19113-z>
- [16] NICKELS, Stefan, Alexander K. SCHUSTER, Heike ELFLEIN, et al. Vision-related quality of life considering both eyes: results from the German population-based Gutenberg Health Study (GHS). *Health and Quality of Life Outcomes* [online]. 2019, **17**(1) [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1186/s12955-019-1158-1. ISSN 1477-7525. Dostupné z: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-019-1158-1>
- [17] PAYAKACHAT, Nalin, Kent H. SUMMERS, Andreas M. PLEIL, Matthew M. MURAWSKI, Joseph THOMAS, Kristofer JENNINGS a James G. ANDERSON. Predicting EQ-5D utility scores from the 25-item National Eye Institute Vision Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) in patients with age-related macular degeneration. *Quality of Life Research* [online]. 2009, **18**(7), 801-813 [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1007/s11136-009-9499-6. ISSN 0962-9343. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11136-009-9499-6>

- [18] CHRIST, Sharon L., D. Diane ZHENG, Bonnielin K. SWENOR, Byron L. LAM, Sheila K. WEST, Stacey L. TANNENBAUM, Beatriz E. MUÑOZ a David J. LEE. Longitudinal Relationships Among Visual Acuity, Daily Functional Status, and Mortality. *JAMA Ophthalmology* [online]. 2014, **132**(12) [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2847. ISSN 2168-6165. Dostupné z: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2014.2847>
- [19] KÖBERLEIN, Juliane, Karolina BEIFUS, Corinna SCHAFFERT a Robert P. FINGER. The economic burden of visual impairment and blindness: a systematic review. *BMJ Open* [online]. 2013, **3**(11) [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003471. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-003471>
- [20] REIN, David B., Kathleen E. WIRTH, Chris A. JOHNSON a Paul P. LEE. Estimating Quality-Adjusted Life Year Losses Associated with Visual Field Deficits Using Methodological Approaches. *Ophthalmic Epidemiology* [online]. 2009, **14**(4), 258-264 [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1080/01658100701473267. ISSN 0928-6586. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01658100701473267>
- [21] COLENBRANDER, August. Visual functions and functional vision. *International Congress Series* [online]. 2005, **1282**, 482-486 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ics.2005.05.002. ISSN 05315131. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531513105007557>
- [22] MASSOF, Robert W. a Donald C. FLETCHER. Evaluation of the NEI visual functioning questionnaire as an interval measure of visual ability in low vision. *Vision Research* [online]. 2001, **41**(3), 397-413 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/S0042-6989(00)00249-2. ISSN 00426989. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042698900002492>
- [23] ROGALEWICZ, Vladimír a Ivana JIŘIČKOVÁ. *Hodnocení zdravotnických technologií*. Fakulta biomedicínského inženýrství v Kladně, 2014. Studijní opora. ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE.
- [24] MUDR. ŠTROFOVÁ, Helena a MUDr. Drahomíra VARCHOLOVÁ, MBA. Stárnutí oka a věkem podmíněná makulární degenerace. *Interní medicína* [online]. 2011, **13**(5), 209-213 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/05/07.pdf>
- [25] CHEW, Emily Y., Traci E. CLEMONS, Elvira AGRÓN, Robert D. SPERDUTO, John Paul SANGIOVANNI, Matthew D. DAVIS a Frederick L. FERRIS. Ten-Year Follow-up of Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study. *JAMA Ophthalmology* [online]. 2014, **132**(3) [cit. 2020-05-18]. DOI:

- 10.1001/jamaophthalmol.2013.6636. ISSN 2168-6165. Dostupné z: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2013.6636>
- [26] TAYLOR, Deanna J, Angharad E HOBBY, Alison M BINNS a David P CRABB. How does age-related macular degeneration affect real-world visual ability and quality of life? A systematic review. *BMJ Open* [online]. 2016, **6**(12) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011504. ISSN 2044-6055. Dostupné z: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-011504>
- [27] MUDR. KOUSAL, Bohdan. Věkem podmíněná makulární degenerace – principy a léčba. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře*. 2010, **12**(3), 257 – 264 [cit. 2020-05-04]. ISSN 1212-4184.
- [28] JAGER, Rama D., William F. MIELER a Joan W. MILLER. Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine* [online]. 2008, **358**(24), 2606-2617 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1056/NEJMra0801537. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0801537>
- [29] WONG, Tien, Usha CHAKRAVARTHY, Ronald KLEIN, et al. The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [online]. 2008, **115**(1), 116-126.e1 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.008. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642007002333>
- [30] ROBMAN, Luba, Hien VU, Allison HODGE, Gabriella TIKELLIS, Peter DIMITROV, Catherine MCCARTY a Robyn GUYMER. Dietary lutein, zeaxanthin, and fats and the progression of age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology* [online]. 2007, **42**(5), 720-726 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.3129/i07-116. ISSN 00084182. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0008418207800147>
- [31] Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* [online]. 2013, **309**(19) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1001/jama.2013.4997. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.4997>
- [32] CHEW, Emily Y., Traci E. CLEMONS, John Paul SANGIOVANNI, et al. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression. *JAMA Ophthalmology* [online]. 2014, **132**(2) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7376. ISSN 2168-6165. Dostupné z: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2013.7376>

- [33] SHANAHAN, C. The Economic Benefits of Using Lutein and Zeaxanthin Food Supplements in the European Union. In: *Frost & Sullivan* [online]. Santa Clara, 2020, 2018 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://ww2.frost.com/frost-perspectives/the-economic-benefits-of-using-lutein-and-zeaxanthin-food-supplements-in-the-european-union/>
- [34] A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Archives of Ophthalmology* [online]. 2001, **119**(10) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417. ISSN 0003-9950. Dostupné z: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophth.119.10.1417>
- [35] Amadeus: Age related MACular DEgeneration And MACular Diabetic Edema Used in Patients treated with anti-VEGF treatment in the Czech Republic [online]. 2008: Institut biostatistiky a analýz, 2020 [cit. 2020-05-07]. Dostupné z: <http://amadeus.registry.cz/index.php?pg=home>
- [36] IVAN, Karel MUDr. The treatment of the exsudative age-related macular degeneration with choroidal neovascular membrane, its possibilities and economical indexes. *Česká a slovenská oftalmologie*. 2007, **63**(5), 311-319 [cit. 2020-05-04].
- [37] MAGUIRE, Maureen G., Daniel F. MARTIN, Gui-shuang YING, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* [online]. 2016, **123**(8), 1751-1761 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.045. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016300926>
- [38] JAKI MEKJAVIĆ, Polona, Vilma JÜRATĚ BALČIŪNIENĚ, Lala ČEKLIĆ, et al. The Burden of Macular Diseases in Central and Eastern Europe—Implications for Healthcare Systems. *Value in Health Regional Issues*. 2019, **19**, 1-6. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.11.002. ISSN 22121099. Dostupné také z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212109918303649>
- [39] BLINDER, Kevin, Pravin DUGEL, Sanford CHEN, J Michael JUMPER, John WALT, David HOLLANDER a Lanita SCOTT. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clinical Ophthalmology* [online]. 2017, **11**, 393-401 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.2147/OPHTH.S128509. ISSN 1177-5483. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/anti-vegf-treatment-of-diabetic-macular-edema-in-clinical-practice-eff-peer-reviewed-article-OPHTH>
- [40] FERNÁNDEZ-ROBREDO, P., A. SANCHO, S. JOHNEN, S. RECALDE, N. GAMA, G. THUMANN, J. GROLL a A. GARCÍA-LAYANA. Current Treatment

- Limitations in Age-Related Macular Degeneration and Future Approaches Based on Cell Therapy and Tissue Engineering. *Journal of Ophthalmology* [online]. 2014, **2014**, 1-13 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1155/2014/510285. ISSN 2090-004X. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/joph/2014/510285/>
- [41] LI, Jeany Q, Thomas WELCHOWSKI, Matthias SCHMID, Matthias Marten MAUSCHITZ, Frank G HOLZ a Robert P FINGER. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Ophthalmology* [online]. bjophthalmol-2019-314422 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422. ISSN 0007-1161. Dostupné z: <http://bjo.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- [42] ŠIAUDVYTYTĖ, Lina, Dovilė MITKUTĖ a Jūratė BALČIŪNIENĖ. Quality of Life in Patients With Age-Related Macular Degeneration. *Medicina* [online]. 2012, **48**(2) [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.3390/medicina48020015. ISSN 1010-660X. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1010-660X/48/2/15>
- [43] ROVNER, Barry W. a Robin J. CASTEN. Activity Loss and Depression in Age-Related Macular Degeneration. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [online]. 2002, **10**(3), 305-310 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1097/00019442-200205000-00010. ISSN 10647481. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S106474811261361X>
- [44] SÚKL. Postup pro hodnocení nákladové efektivity [online]. ČR, 2013 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028>
- [45] Zdraví 2020 – Národní strategie ochrany a podpory zdraví a prevence nemocí. In: *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha 4: KAKTUS Software, spol. s r.o., 2010, 2010 [cit. 2020-05-18]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/Verejne/dokumenty/zdravi-2020-narodni-strategie-ochrany-a-podpory-zdravi-a-prevence-nemoci_8690_3016_5.html
- [46] *Národní screeningové centrum* [online]. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky [cit. 2020-05-18]. Dostupné z: <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=informace-pro-verejnost>
- [47] CHEW, Emily Y. a Andrew P. SCHACHAT. Should We Add Screening of Age-Related Macular Degeneration to Current Screening Programs for Diabetic Retinopathy? *Ophthalmology* [online]. 2015, **122**(11), 2155-2156 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.optha.2015.08.007. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642015007848>

- [48] CHAN, Christina K.W., Rita A. GANGWANI, Sarah M. MCGHEE, JinXiao LIAN a David S.H. WONG. Cost-Effectiveness of Screening for Intermediate Age-Related Macular Degeneration during Diabetic Retinopathy Screening. *Ophthalmology*[online]. 2015, **122**(11), 2278-2285 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.050. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642015006648>
- [49] TAMURA, Hiroshi, Rei GOTO, Yoko AKUNE, Yoshimune HIRATSUKA, Shusuke HIRAGI, Masakazu YAMADA a Chung-Jung CHIU. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Screening for Age-Related Macular Degeneration in Japan: A Markov Modeling Study. *PLOS ONE* [online]. 2015, **10**(7) [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1371/journal.pone.0133628. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0133628>
- [50] KARNON, Jonathan, Carolyn CZOSKI-MURRAY, Kevin J. SMITH a Christopher BRAND. A Hybrid Cohort Individual Sampling Natural History Model of Age-Related Macular Degeneration: Assessing the Cost-Effectiveness of Screening Using Probabilistic Calibration. *Medical Decision Making* [online]. 2009, **29**(3), 304-316 [cit. 2020-05-18]. DOI: 10.1177/0272989X08327491. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X08327491>
- [51] BOJKE, Laura, Karl CLAXTON, Mark J. SCULPHER a Stephen PALMER. Identifying Research Priorities: The Value of Information Associated with Repeat Screening for Age-Related Macular Degeneration. *Medical Decision Making* [online]. 2007, **28**(1), 33-43 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1177/0272989X07309638. ISSN 0272-989X. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X07309638>
- [52] VÍTKOVÁ, Veronika. *Využití modelování v systému hodnocení zdravotnické techniky v České republice*. FBMI, 2017. Diplomová práce. Česká vysoká učení technická v Praze. Vedoucí práce Ing. Vojtěch Kamenský
- [53] SUN, Xin. Markov Modelling in Healthcare Economic Evaluations [online]. Chine: Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2007 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <http://www.ppge.ufrgs.br/giacomo/arquivos/eco02072/xin-2007.pdf>
- [54] KLIMEŠ, Jiří. Zdravotní ekonomie a outcomes research jako součást procesu hodnocení zdravotních technologií v České republice. Hradec Králové, 2014. Dostupné také z: <https://is.cuni.cz/webapps/zzp/download/130115556>. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Vedoucí práce Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
- [55] CHICK, S et al. A Taxonomy of Model Structures for Economic Evaluation of Health Technologies [online]. USA: University of Warwick, 2006 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941543>

- [56] CHILCOTT, J, et al.. Avoiding and identifying errors in health technology assessment models: qualitative study and methodological review. In: Health Technology Assessment [online]. 2010, [cit. 2017-19-03]. DOI: 10.3310/hta14250. ISSN 1366-5278. Dostupné z: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta14250/>
- [57] OSHIMA, Y. Prevalence of age related maculopathy in a representative Japanese population: the Hisayama study. *British Journal of Ophthalmology* [online]. **85**(10), 1153-1157 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1136/bjo.85.10.1153. ISSN 00071161. Dostupné z: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.85.10.1153>
- [58] ROFAGHA, Soraya, Robert B. BHISITKUL, David S. BOYER, Srinivas R. SADDA a Kang ZHANG. Seven-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated Patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON. *Ophthalmology* [online]. 2013, **120**(11), 2292-2299 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016164201300331X>
- [59] REGILLO, Carl D., David M. BROWN, Prema ABRAHAM, Huibin YUE, Tsontcho IANCHULEV, Susan SCHNEIDER a Naveed SHAMS. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2008, **145**(2), 239-248.e5 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.10.004. ISSN 00029394. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939407008811>
- [60] ANTOSZYK, Andrew N., Lisa TUOMI, Carol Y. CHUNG a Angele SINGH. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results. *American Journal of Ophthalmology* [online]. 2008, **145**(5), 862-874.e3 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.12.029. ISSN 00029394. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939408000081>
- [61] SBÍRKA ZÁKONŮ ČR. Vyhláška č. 268/2019 Sb.: Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2020. In: . 2019. Dostupné také z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2019-268>
- [62] Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami pro rok 2016. MZ ČR, 2016.
- [63] GREEN, D., G. DUCORROY, E. MCELNEA, A. NAUGHTON, A. SKELLY, C. O'NEILL, D. KENNY a D. KEEGAN. The Cost of Blindness in the Republic of Ireland 2010–2020. *Journal of Ophthalmology* [online]. 2016, **2016**, 1-8 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1155/2016/4691276. ISSN 2090-004X. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/joph/2016/4691276/>

- [64] CHAKRAVARTHY, Usha, Eliana BIUNDO, Rasit Omer SAKA, Christina FASSER, Rupert BOURNE a Julie-Anne LITTLE. The Economic Impact of Blindness in Europe. *Ophthalmic Epidemiology* [online]. 2017, **24**(4), 239-247 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1080/09286586.2017.1281426. ISSN 0928-6586. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09286586.2017.1281426>
- [65] HOPLEY, C. Cost utility of screening and treatment for early age related macular degeneration with zinc and antioxidants. *British Journal of Ophthalmology* [online]. 2004, **88**(4), 450-454 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.1136/bjo.2003.035279. ISSN 0007-1161. Dostupné z: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.2003.035279>
- [66] SCHMIER, Jordana K, Mechelle L JONES a Michael T HALPERN. The Burden of Age-Related Macular Degeneration. *Pharmacoeconomics* [online]. 2006, **24**(4), 319-334 [cit. 2020-05-07]. DOI: 10.2165/00019053-200624040-00003. ISSN 1170-7690. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00019053-200624040-00003>
- [67] EVANS, J a R WORMALD. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? *British Journal of Ophthalmology* [online]. 1996, **80**(1), 9-14 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1136/bjo.80.1.9. ISSN 0007-1161. Dostupné z: <http://bjo.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjo.80.1.9>
- [68] Nejzávažnější oční onemocnění a jejich léčba v ČR. *Medicina.cz: První český zdravotnický portál* [online]. Praha: LJ Solutions, 2009 [cit. 2020-05-12]. Dostupné z: <http://medicina.cz/clanky/8062/34/Nejzavaznejsi-ocni-onemocneni-a-jejich-lecba-v-cr/>
- [69] SALMI, L. Rachid, Gaëlle COUREAU, Marion BAILHACHE a Simone MATHOULIN-PÉLISSIER. To Screen or Not to Screen. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2016, **91**(11), 1594-1605 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.07.017. ISSN 00256196. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619616304207>
- [70] RICCI, Elena, Livio GARATTINI, Emanuela CASTELNUOVO, Paolo LANZETTA, Cecilia VISCARRA a Fabio PARAZZINI. Direct medical costs of age-related macular degeneration in Italian hospital ophthalmology departments. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2004, **5**(1), 22-27 [cit. 2020-05-04]. DOI: 10.1007/s10198-003-0198-x. ISSN 1618-7598. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-003-0198-x>
- [71] BONASTRE, J., C. LE PEN, P. ANDERSON, A. GANZ, P. BERTO a G. BERDEAUX. The epidemiology, economics and quality of life burden of age-related macular degeneration in France, Germany, Italy and the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2002, **3**(2), 94-102 [cit. 2020-05-

04]. DOI: 10.1007/s10198-002-0104-y. ISSN 1618-7598. Dostupné z:
<http://link.springer.com/10.1007/s10198-002-0104-y>

Seznam příloh

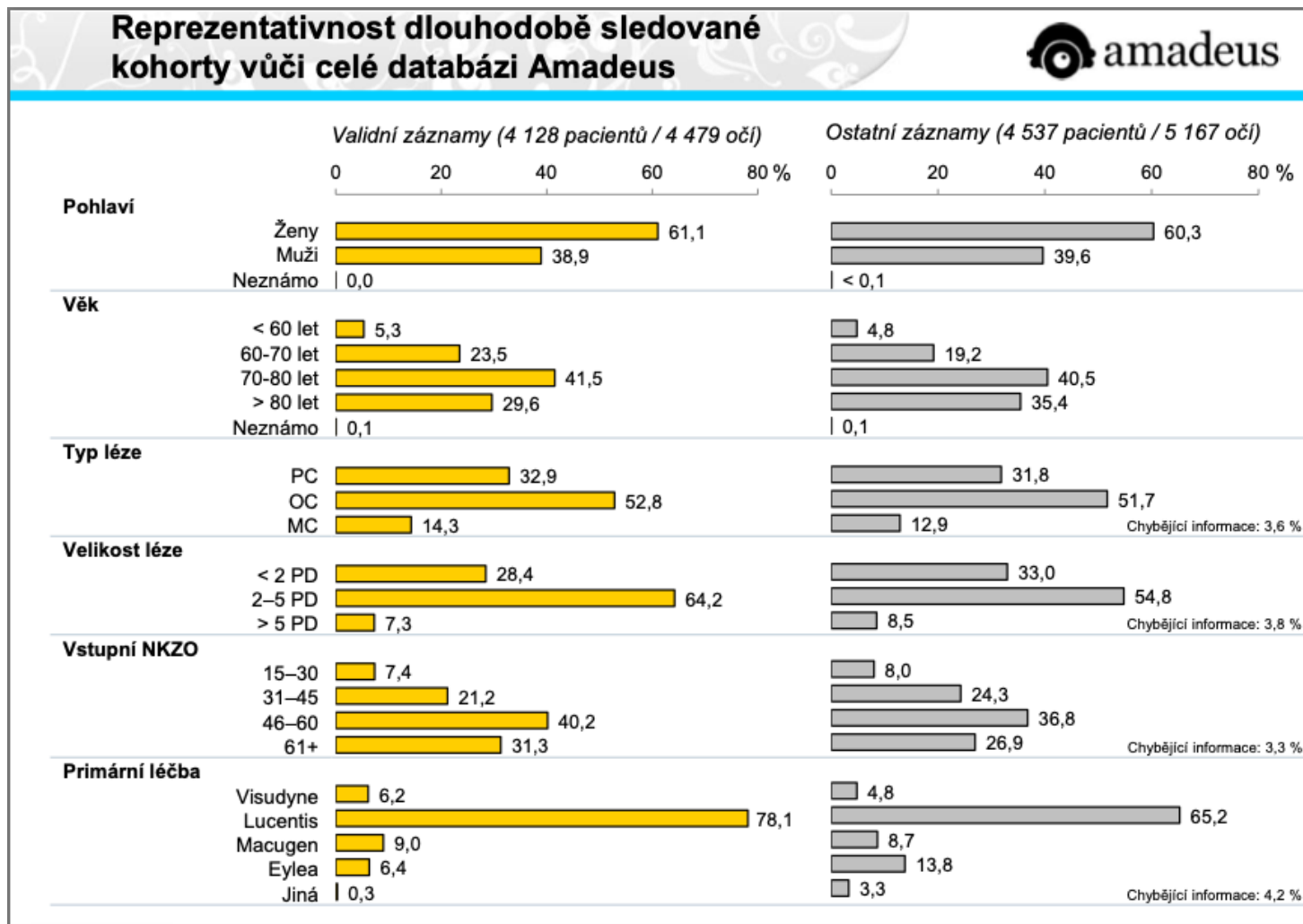
Příloha A.2	98
Příloha A.3	99
Příloha A.4	100
Příloha A.5	101
Příloha A.6	102

Přílohy A

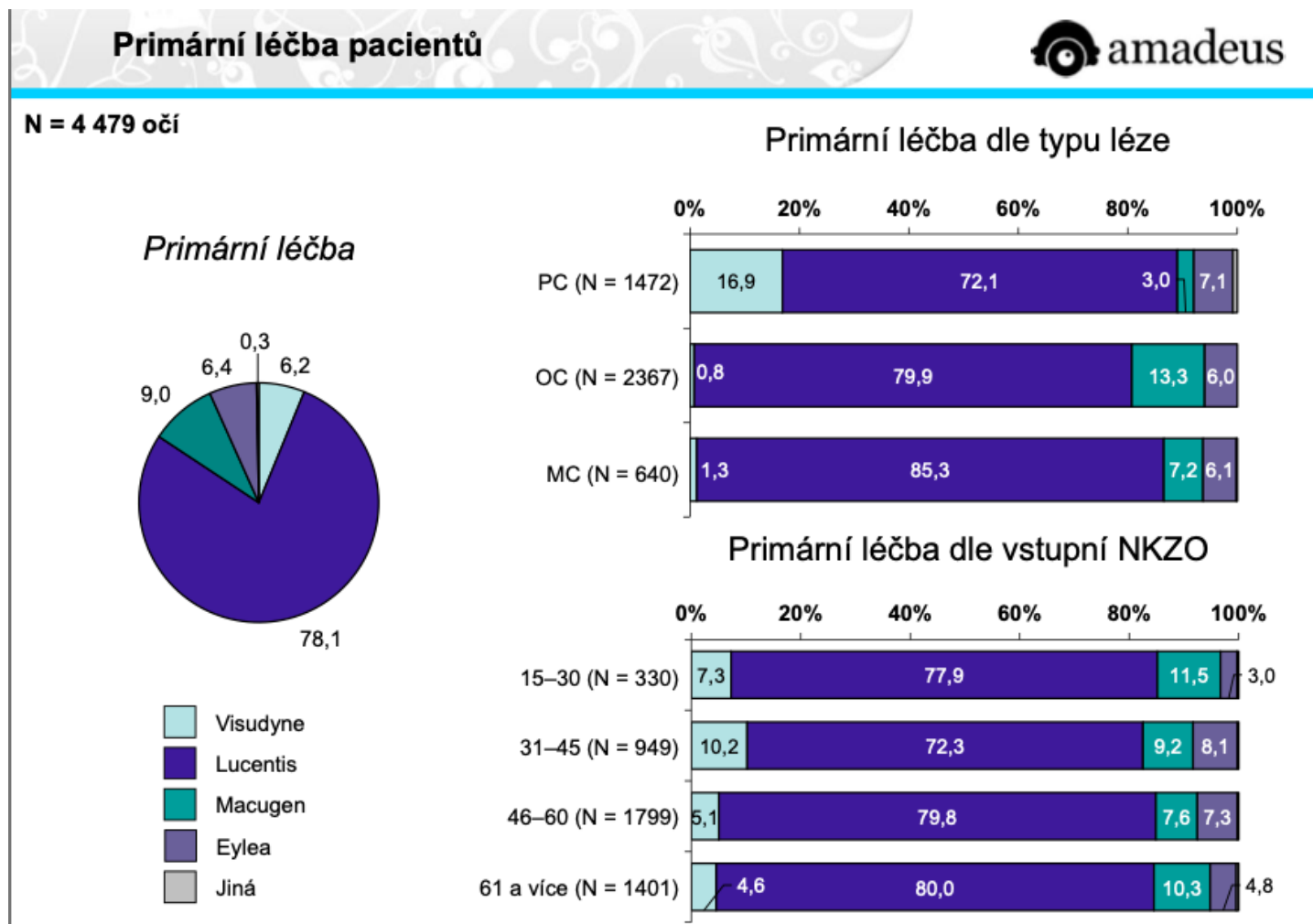
Příloha A.1

Age Group	Comprehensive Costs (in \$ millions)				
	0–17	18–39	40–64	65+	All Ages
Direct costs					
Diagnosed disorders	\$2,844	\$5,067	\$14,218	\$26,640	\$48,769
Medical vision aids	\$1,480	\$3,335	\$6,222	\$2,199	\$13,236
Undiagnosed vision loss	\$48	\$474	\$1,702	\$798	\$3,022
Aids/devices	\$38	\$77	\$81	\$553	\$749
Educational/school screening	\$651	\$119	—	—	\$769
Assistance programs	\$25	\$13	\$23	\$145	\$207
Total direct costs	\$5,086	\$9,086	\$22,246	\$30,335	\$66,752
Indirect costs					
Productivity loss	—	\$12,978	\$10,828	\$24,622	\$48,427
Informal care	\$601	—	\$187	\$1,264	\$2,052
Nursing home	—	—	—	\$20,248	\$20,248
Entitlement programs ^a	\$0.50	\$165	\$279	\$1,782	\$2,226
Tax deductions ^a	—	\$6	\$11	\$10	\$28
Transfer deadweight loss	\$47	\$98	\$538	\$808	\$1,490
Total indirect costs	\$648	\$13,075	\$11,553	\$46,941	\$72,217
Total economic burden	\$5,734	\$22,161	\$33,799	\$77,276	\$138,970
Loss of well-being measures					
Disability adjusted life years lost	6.92	26.35	33.38	216.48	283.13

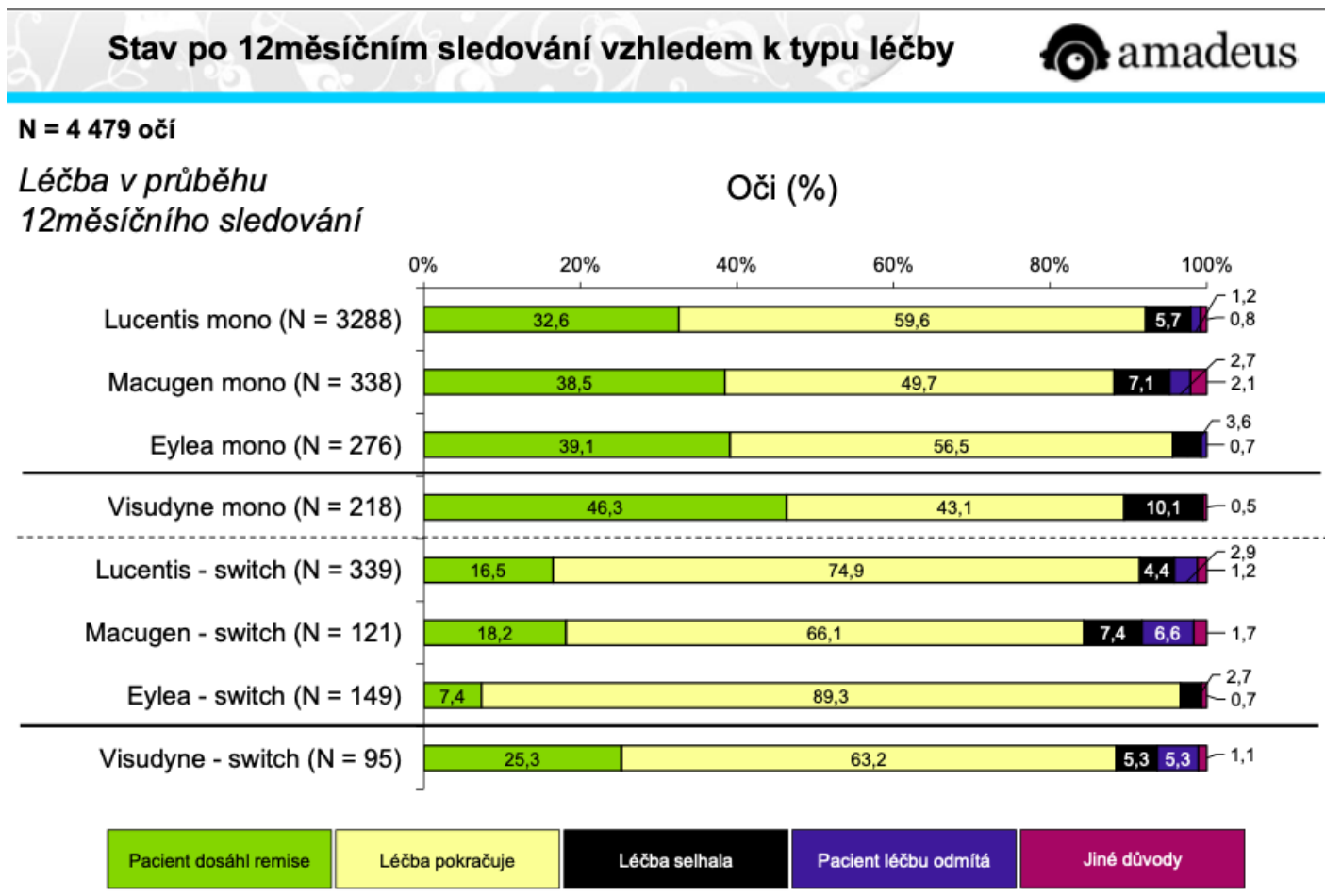
Příloha A.1



Příloha A.2



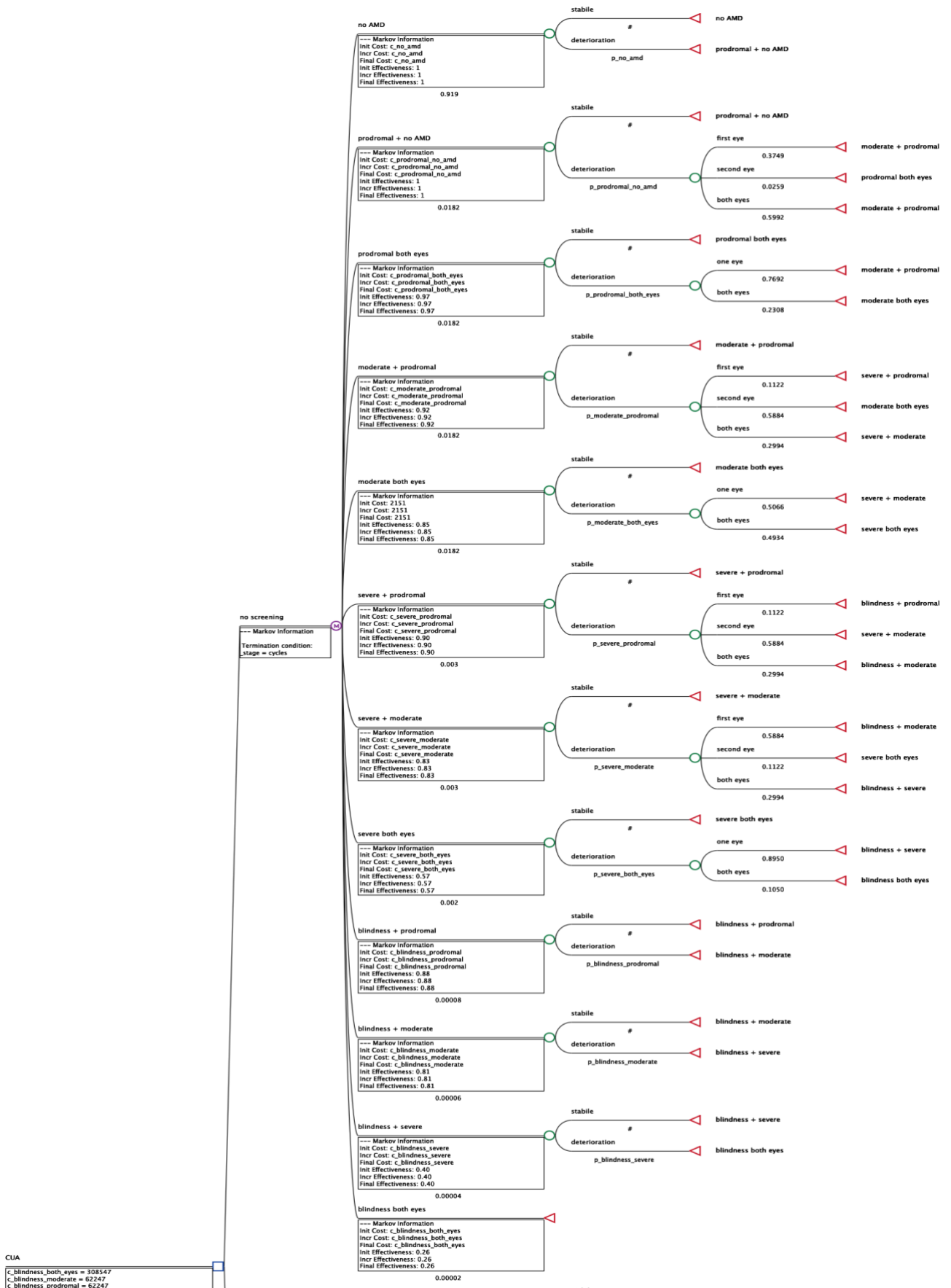
Příloha A.3



Příloha A.4

Cyklus	Náklady	Cyklus	Náklady
0	949	35	949
1	0	36	0
2	0	37	0
3	0	38	0
4	0	39	0
5	949	40	949
6	0		
7	0		
8	0		
9	0		
10	949		
11	0		
12	0		
13	0		
14	0		
15	949		
16	0		
17	0		
18	0		
19	0		
20	949		
21	0		
22	0		
23	0		
24	0		
25	949		
26	0		
27	0		
28	0		
29	0		
30	949		
31	0		
32	0		
33	0		
34	0		

Příloha A.5



```

c_blindness_prodrormal = 62247
c_blindness_severe = 844080
c_moderate_both_eyes = moderate_both_eyes[stage]
c_moderate_prodrormal = 0
c_no_amd = 0
c_prodrormal_both_eyes = 0
c_prodrormal_no_amd = 0
c_screening = screening[stage]
c_severe_both_eyes = 1564377
c_severe_moderate = 782189
c_severe_prodrormal = 782189
cycles = 40
p_blindness_moderate = 0.3749
p_blindness_moderate_s = 0.3749
p_blindness_prodrormal = 0.0259
p_blindness_prodrormal_s = 0.0259
p_blindness_severe = 0.1907
p_blindness_severe_s = 0.1907
p_moderate_both_eyes = 0.3907
p_moderate_both_eyes_s = 0.3907
p_moderate_prodrormal = 0.3629
p_moderate_prodrormal_s = 0.05
p_no_amd = 0.25
p_no_amd_s = 0.25
p_prodrormal_both_eyes = 0.3907
p_prodrormal_both_eyes_s = 0.05
p_prodrormal_no_amd = 0.4
p_prodrormal_no_amd_s = 0.05
p_severe_both_eyes = 0.3451
p_severe_both_eyes_s = 0.3451
p_severe_moderate = 0.3629
p_severe_moderate_s = 0.3629
p_severe_prodrormal = 0.3629
p_severe_prodrormal_s = 0.3629

```

```

screening
--- Markov information
Termination condition:
stage = cycles

```

